ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Paxlovid 150 mg + 100 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película de color rosa contiene 150 mg de nirmatrelvir.
Cada comprimido recubierto con película de color blanco contiene 100 mg de ritonavir.

Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película de color rosa de nirmatrelvir contiene 176 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Nirmatrelvir

Comprimido recubierto con película (comprimido).
Comprimido de color rosa, ovalado, con unas dimensiones de aproximadamente 17,6 mm de largo y 8,6 mm de ancho y grabado con “PFE” en una cara y “3CL” en la otra.

Ritonavir

Comprimido recubierto con película (comprimido).
Comprimido de color blanco a blanquecino, con forma de cápsula, con unas dimensiones de aproximadamente 17,1 mm de largo y 9,1 mm de ancho y grabados con “H” en una cara y “R9” en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Paxlovid está indicado para el tratamiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en adultos y pacientes pediátricos a partir de 6 años de edad que pesenal menos 20 kg que no requieren oxígeno suplementario y que tienen un riesgo alto de progresar a COVID-19 grave (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos
La dosis recomendada para adultos es de 300 mg de nirmatrelvir (dos comprimidos de 150 mg) con 100 mg de ritonavir (un comprimido de 100 mg), tomados todos juntos por vía oral cada 12 horas durante 5 días.

Pacientes pediátricos a partir de 6 años de edad y mayores con al menos 20 kg de peso

La dosis recomendada en pacientes pediátricos a partir de 6 años de edad y mayores con al menos 20 kg de peso se muestra a continuación en la tabla 1.

Tabla 1: Dosis recomendada para pacientes pediátricos a partir de 6 años de edad y mayores con al menos 20 kg de peso

Población de pacientes	**Dosis recomendada**
Pacientes pediátricos ≥ 6 años de edad que pesen ≥ 40 kg	300 mg de nirmatrelvir (dos comprimidos de 150 mg) con 100 mg de ritonavir (un comprimido de 100 mg) tomados a la vez por vía oral cada 12 horas durante 5 días
Pacientes pediátricos ≥ 6 años de edad que pesen entre ≥ 20 y < 40 kg	150 mg de nirmatrelvir (un comprimido de 150 mg) con 100 mg de ritonavir (un comprimido de 100 mg) tomados a la vez por vía oral cada 12 horas durante 5 días

Atención especial a pacientes pediátricos a partir de 6 años de edad y mayores que pesen al menos 20 kg pero menos de 40 kg.
Hay un envase específico para pacientes pediátricos a partir de 6 años de edad y mayores que pesen al menos 20 kg pero menos de 40 kg. Este envase contiene 5 blísteres con dos partes separadas que contienen un comprimido de nirmatrelvir y un comprimido de ritonavir cada una para la administración cada 12 horas.

Paxlovid se debe administrar lo antes posible tras el diagnóstico de COVID-19 y dentro de los 5 días posteriores al inicio de los síntomas. Se recomienda completar el tratamiento de 5 días incluso si el paciente requiere hospitalización por COVID-19 grave o crítica después de comenzar el tratamiento con este medicamento.

Si el paciente olvida una dosis y está dentro de las 8 horas posteriores a la hora en que lo toma normalmente, el paciente debe tomarla lo antes posible y reanudar la pauta posológica normal. Si el paciente olvida una dosis y han pasado más de 8 horas, el paciente no debe tomar la dosis olvidada y, en su lugar, debe tomar la siguiente dosis a la hora programada habitual. El paciente no debe tomar una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular estimada [eGRF] ≥ 60 ml/min a <90 ml/min). En pacientes adultos con insuficiencia renal moderada (eGRF ≥ 30 a <60 ml/min) o con insuficiencia renal grave (eGRF < 30 ml/min, incluyendo los pacientes con una insuficiencia renal en fase terminal [ESRD, por sus siglas en ingles] sometidos a hemodiálisis), la dosis se debe reducir tal y como se muestra en la tabla 2 para evitar la sobreexposición. El tratamiento se debe administrar 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 se debe administrar tras la hemodiálisis (ver sección 5.2).

Tabla 2: Dosis y pauta de administración recomendadas para los pacientes adultos con insuficiencia renal

Función renal	**Días de tratamiento**	**Dosis y frecuencia de administración**
Insuficiencia renal moderada (eGFR ≥ 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) **cada 12 horas**
Insuficiencia renal grave (eGFR < 30 ml/min),	Día 1	300 mg de nirmatrelvir (dos comprimidos de 150 mg) con 100 mg de ritonavir (un comprimido de 100 mg) **una vez**

incluidos los pacientes que necesiten hemodiálisis	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: eGFR = tasa de filtración glomerular estimada.

Atención especial a pacientes con insuficiencia renal MODERADA
Hay un envase específico para pacientes con insuficiencia renal moderada. Este envase contiene 5 blísteres con dos partes separadas que contienen un comprimido de nirmatrelvir y un comprimido de ritonavir cada una para la administración cada 12 horas.

Atención especial a pacientes con insuficiencia renal GRAVE
Hay un envase específico para los pacientes con insuficiencia renal grave. Este envase contiene 1 blíster con una parte separada que contiene dos comprimidos de nirmatrelvir y un comprimido de ritonavir para la administración única del día 1, y cuatro partes separadas adicionales que contienen un comprimido de nirmatrelvir y un comprimido de ritonavir cada una para la administración diaria de los días 2 a 5.

Aunque la seguridad y la farmacocinética de nirmatrelvir/ritonavir no se han estudiado en pacientes pediátricos con insuficiencia renal, la reducción de la dosis para pacientes pediátricos de 6 años de edad y mayores con un peso de al menos 40 kg e insuficiencia renal debe ser paralela a la recomendada para adultos con el mismo grado de insuficiencia renal (ver tabla 2) (ver sección 5.2).

No se ha determinado la dosis para pacientes pediátricos con insuficiencia renal que pesen menos de 40 kg.

Insuficiencia hepática
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A) o moderada (Child-Pugh Clase B). No se recomienda Paxlovid en pacientes con insuficiencia hepática grave. Paxlovid no debe ser utilizado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C) (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Población con inmunodeficiencia grave
Los datos son limitados en personas con inmunodeficiencia grave son limitados. Una duración del tratamiento de 10 días puede ayudar a mitigar el riesgo de rebote de la carga viral en pacientes con inmunodeficiencia grave (por ejemplo, neoplasias hematológicas malignas activas, trasplante de células madre hematopoyéticas, tratamiento con linfocitos CAR-T o tratamientos de depleción de linfocitos B) (ver sección 5.1).

Tratamiento concomitante con un régimen que contenga ritonavir o cobicistat
No es necesario ajustar la dosis.

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

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Paxlovid en pacientes pediátricos menores de 6 años de edad o con un peso inferior a 20 kg.

La dosis para pacientes pediátricos a partir de 6 años de edad y mayores con al menos 20 kg de peso se basa en los resultados de un estudio pediátrico (ver secciones 5.1 y 5.2).

Forma de administración

Vía oral.

Nirmatrelvir se debe coadministrar con ritonavir. Si no se coadministra correctamente con ritonavir resultará en unos niveles plasmáticos de este principio activo que serían insuficientes para conseguir el efecto terapéutico deseado.

Este medicamento se puede tomar con o sin alimentos (ver sección 5.2). Los comprimidos se deben tragar enteros y no se deben masticar, partir ni triturar, ya que no hay datos disponibles actualmente.

4.3 Contraindicaciones

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

Los medicamentos enumerados a continuación son una guía y no se considera una lista completa de todos los posibles medicamentos que están contraindicados con Paxlovid.

Medicamentos cuyo aclaramiento depende en gran medida del CYP3A y cuyas concentraciones plasmáticas elevadas se relacionan con reacciones graves o potencialmente mortales.

- Antagonista del receptor adrenérgico $Alpha_1$: alfuzosina.
- Antianginoso: ranolazina.
- Antiarrítmicos: dronedarona, propafenona, quinidina.
- Antineoplásicos: neratinib, venetoclax.
- Medicamentos para la gota: colchicina.
- Antihistamínicos: terfenadina.
- Antipsicóticos/neurolépticos: lurasidona, pimozida, quetiapina.
- Medicamentos para la hiperplasia benigna de próstata: silodosina.
- Medicamentos cardiovasculares: eplerenona, ivabradina.
- Derivados ergóticos: dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina.
- Agentes para la motilidad gastrointestinal: cisaprida.
- Inmunosupresores: voclosporina.
- Agentes modificadores de lípidos:
  - Inhibidores de la HMG-Co-A reductasa: lovastatina, simvastatina.
  - Inhibidor de la proteína de transferencia microsomal de triglicéridos (PTMT): lomitapida.
- Medicamentos para la migraña: eletriptán.
- Antagonistas de los receptores de mineralocorticoides: finerenona.
- Agentes neuropsiquiátricos: cariprazina.
- Antagonistas de opioides: naloxegol.
- Inhibidores de la PDE5: avanafilo, sildenafilo, tadalafilo, vardenafilo.
- Sedantes/somníferos: clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam oral y triazolam.
- Antagonistas de los receptores de vasopresina: tolvaptán.

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

- Antibióticos: rifampicina, rifapentina.
- Antineoplásicos: apalutamida, enzalutamida.
- Anticonvulsivos: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona.
- Potenciadores del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística: lumacaftor/ivacaftor.
- Productos de fitoterapia: hierba de san Juan (*Hyperycum perforatum*).

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

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Riesgo de reacciones adversas graves debido a interacciones con otros medicamentos

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

Efectos de Paxlovid sobre otros medicamentos
El inicio del tratamiento con Paxlovid, un inhibidor del CYP3A, en pacientes que reciben medicamentos metabolizados por el CYP3A o el inicio del tratamiento con medicamentos metabolizados por el CYP3A en pacientes que ya reciben Paxlovid puede aumentar las concentraciones plasmáticas de medicamentos metabolizados por el CYP3A (ver sección 4.5).

La administración conjunta de Paxlovid con inhibidores de calcineurina e inhibidores de mTOR
Se requiere la consulta de un grupo multidisciplinar (p. ej., en el que participen médicos, especialistas en terapias inmunosupresoras y/o especialistas en farmacología clínica) para manejar la complejidad de esta administración conjunta con un control estrecho y regular de las concentraciones sanguíneas de los inmunosupresores y ajustar la dosis del inmunosupresor de acuerdo con las últimas directrices (ver sección 4.5).

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

Estas interacciones pueden dar lugar a:

- Reacciones adversas clínicamente significativas con acontecimientos graves, potencialmente mortales o mortales debido a una mayor exposición a medicamentos concomitantes.
- Reacciones adversas clínicamente significativas derivadas de una mayor exposición a Paxlovid.
- Pérdida del efecto terapéutico de Paxlovid y posible aparición de resistencia viral.

Ver la tabla 3 para consultar los medicamentos que están contraindicados para su uso concomitante con nirmatrelvir/ritonavir y para consultar las interacciones potencialmente significativas con otros medicamentos (ver sección 4.5). Se debe considerar las interacciones potenciales con otros medicamentos antes y durante el tratamiento con Paxlovid; se deben revisar los medicamentos concomitantes durante el tratamiento con Paxlovid y se debe monitorizar al paciente para detectar cualquier reacción adversa relacionada con los medicamentos concomitantes.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado anafilaxia, reacciones de hipersensibilidad y reacciones cutáneas graves (incluida la necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de Stevens-Johnson) con Paxlovid (ver sección 4.8). Si se

producen signos y síntomas de una reacción de hipersensibilidad o anafilaxia clínicamente significativos, interrumpa inmediatamente el tratamiento con este medicamento e inicie el tratamiento con los medicamentos adecuados o el tratamiento de apoyo.

Insuficiencia hepática grave

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

Hepatotoxicidad

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

Elevación de la tensión arterial

Se han notificado casos de hipertensión arterial, generalmente no graves y transitorios, durante el tratamiento con Paxlovid. Se debe prestar especial atención a los pacientes de edad avanzada, incluido el seguimiento regular de la tensión arterial, ya que tienen un mayor riesgo de sufrir complicaciones graves de hipertensión arterial.

Riesgo de desarrollo de resistencia al VIH-1

Debido a que nirmatrelvir y ritonavir se administran conjuntamente, puede haber un riesgo de que el VIH-1 desarrolle una resistencia a los inhibidores de la proteasa del VIH en personas con infección por VIH-1 no controlada o no diagnosticada.

Excipientes

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

Sodio
Los comprimidos de nirmatrelvir y ritonavir contienen cada uno menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de otros medicamentos sobre Paxlovid

Nirmatrelvir y ritonavir son sustratos del CYP3A.

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

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

Efectos de Paxlovid sobre otros medicamentos

Medicamentos sustratos del CYP3A4
Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir) es un inhibidor potente del CYP3A y aumenta las concentraciones plasmáticas de medicamentos que son metabolizados principalmente por el CYP3A. Por tanto, está

contraindicada la coadministración de nirmatrelvir/ritonavir con medicamentos que dependan en gran medida del CYP3A para su aclaramiento y para los que las concentraciones plasmáticas elevadas se asocian con acontecimientos graves y/o potencialmente mortales (ver tabla 3). La administración concomitante de otros sustratos del CYP3A4 que pueden dar lugar a interacciones potencialmente significativas (ver tabla 3) se debe considerar solo si los beneficios superan los riesgos.

Medicamentos sustratos del CYP2D6
Según los estudios *in vitro*, ritonavir tiene una alta afinidad por varias isoformas del citocromo P450 (CYP) y puede inhibir la oxidación con el siguiente orden de clasificación: CYP3A4 > CYP2D6. La administración concomitante de Paxlovid con sustratos farmacológicos del CYP2D6 puede aumentar la concentración del sustrato del CYP2D6.

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

Paxlovid puede inducir la glucuronidación y oxidación por CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19, aumentando así la biotransformación de algunos medicamentos metabolizados por estas vías y puede dar lugar a una disminución de la exposición sistémica a dichos medicamentos, lo que podría disminuir o acortar su efecto terapéutico.

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

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

Los medicamentos enumerados en la tabla 3 son una guía y no se consideran una lista exhaustiva de todos los posibles medicamentos que están contraindicados o pueden interaccionar con nirmatrelvir/ritonavir.

Tabla 3 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Clase de medicamento	**Medicamento dentro de la clase (Cambio de AUC, cambio de $C_{máx}$)**	**Comentarios clínicos**
Antagonista del receptor Alpha$_1$ adrenérgico-	↑Alfuzosina	El aumento de las concentraciones plasmáticas de alfuzosina puede dar lugar a hipotensión grave y, por tanto, está contraindicado (ver sección 4.3).
	↑Tamsulosina	Tamsulosina se metaboliza en gran parte por el CYP3A4 y CYP2D6, los cuales son inhibidos por ritonavir. Evite el uso concomitante con Paxlovid.
Derivados de la anfetamina	↑Anfetamina	Es probable que ritonavir administrado a dosis altas según su uso previo como antirretroviral inhiba el CYP2D6 y, por lo tanto, se espera que aumente las concentraciones de anfetamina y sus derivados. Se recomienda una vigilancia estrecha de los efectos adversos cuando estos medicamentos se administran junto con Paxlovid.

Tabla 3 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Clase de medicamento	Medicamento dentro de la clase (Cambio de AUC, cambio de $C_{máx}$)	Comentarios clínicos
Analgésicos	↑Buprenorfina (57%, 77%),	Los aumentos de los niveles plasmáticos de buprenorfina y su metabolito activo no dieron lugar a cambios farmacodinámicos clínicamente significativos en una población de pacientes tolerantes a los opioides. Por lo tanto, puede que no sea necesario ajustar la dosis de buprenorfina cuando las dos se administran juntas.
	↑Fentanilo, ↑Oxicodona	Ritonavir inhibe el CYP3A4 y, por lo tanto, se espera que aumente las concentraciones plasmáticas de estos analgésicos narcóticos. Si es necesario el uso concomitante con Paxlovid, se debe considerar una reducción de la dosis de estos analgésicos narcóticos y una vigilancia estrecha de los efectos terapéuticos y efectos adversos (incluida la depresión respiratoria). Consulte las distintas fichas técnicas para obtener más información.
	↓Metadona (36%, 38%)	Puede ser necesario aumentar la dosis de metadona cuando se administra de forma concomitante con ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético debido a la inducción de la glucuronidación. Supervise estrechamente a los pacientes en mantenimiento con metadona para comprobar si aparecen indicios de síndrome de abstinencia. Se debe considerar el ajuste de la dosis en función de la respuesta clínica del paciente al tratamiento con metadona.
	↓Morfina	Los niveles de morfina pueden disminuir debido a la inducción de la glucuronidación por la administración concomitante con ritonavir como potenciador farmacocinético.
	↑Petidina	La administración concomitante podría dar lugar a un aumento o prolongación de los efectos de los opioides. Si es necesario el uso concomitante, considere la reducción de la dosis de petidina. Vigile la depresión respiratoria y la sedación.
	↓Piroxicam	Disminución de la exposición a piroxicam debido a la inducción del CYP2C9 por Paxlovid
Antianginoso	↑Ranolazina	Debido a la inhibición del CYP3A por ritonavir, se espera que aumenten las concentraciones de ranolazina. La administración concomitante con ranolazina está contraindicada (ver sección 4.3).

Tabla 3 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Clase de medicamento	Medicamento dentro de la clase (Cambio de AUC, cambio de $C_{máx}$)	Comentarios clínicos
Antiarrítmicos	↑Amiodarona, ↑Flecainida	Dado el riesgo de un aumento considerable en la exposición a amiodarona o flecainida y, por lo tanto, de sus acontecimientos adversos relacionados, se debe evitar la coadministración salvo que tras una evaluación multidisciplinar se concluya que se puede usar de forma segura.
	↑Digoxina	Esta interacción puede deberse a la modificación del eflujo de digoxina mediado por la gp-P causado por ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético. Se espera que aumente la concentración de digoxina. Vigile los niveles de digoxina si es posible y la seguridad y eficacia de digoxina.
	↑Disopiramida	Ritonavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de disopiramida, lo que podría dar lugar a un aumento del riesgo de acontecimientos adversos como arritmias cardíacas. Se debe tener precaución y se recomienda vigilar la concentración terapéutica de disopiramida, si es posible.
	↑Dronedarona, ↑Propafenona, ↑Quinidina	Es probable que la coadministración con ritonavir resulte en un aumento de las concentraciones plasmáticas de dronedarona, propafenona y quinidina y, por lo tanto, está contraindicada (ver sección 4.3).
Antiasmático	↓Teofilina (43%, 32%)	Puede ser necesario aumentar la dosis de teofilina cuando se administra concomitantemente con ritonavir, debido a la inducción del CYP1A2.
Antineoplásicos	↑Abemaciclib	Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición del CYP3A4 por ritonavir. Se debe evitar la administración concomitante de abemaciclib y Paxlovid. Si esta administración concomitante se considera inevitable, consulte las recomendaciones de ajuste de dosis en la ficha técnica (FT) de abemaciclib. Vigile las reacciones adversas relacionadas (ADRs, por sus siglas en inglés) de abemaciclib.

Tabla 3 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Clase de medicamento	Medicamento dentro de la clase (Cambio de AUC, cambio de $C_{máx}$)	Comentarios clínicos
	↑Afatinib	Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) y la inhibición aguda de la gp-P por ritonavir. El grado de aumento del AUC y Cmáx depende del momento de la administración de ritonavir. Se debe tener precaución al administrar afatinib con Paxlovid (consulte la FT de afatinib). Monitorice las ADRs con afatinib.
	↑Apalutamida	Apalutamida es un inductor de moderado a potente del CYP3A4 y esto puede dar lugar a una disminución de la exposición de nirmatrelvir/ritonavir y a una pérdida potencial de la respuesta virológica. Además, las concentraciones séricas de apalutamida pueden aumentar cuando se coadministra con ritonavir, lo que puede dar lugar a eventos adversos graves, incluyendo convulsiones. El uso concomitante de Paxlovid con apalutamida está contraindicado (ver sección 4.3).
	↑Ceritinib	Las concentraciones séricas de ceritinib pueden aumentar debido a la inhibición del CYP3A y gp-P por ritonavir. Se debe tener precaución al administrar ceritinib con Paxlovid. Consulte las recomendaciones de ajuste de dosis en la FT de ceritinib. Monitorice las ADRs de ceritinib.
	↑Dasatinib, ↑Nilotinib, ↑Vinblastina, ↑Vincristina,	Las concentraciones séricas pueden aumentar cuando se administran concomitantemente con ritonavir, lo que puede aumentar la incidencia de acontecimientos adversos.
	↑Encorafenib, ↑Ivosidenib	Las concentraciones séricas de encorafenib o ivosidenib pueden aumentar cuando se coadministra con ritonavir, lo que puede aumentar el riesgo de toxicidad, incluido el riesgo de acontecimientos adversos graves como la prolongación del intervalo QT. Evite la administración concomitante de encorafenib o ivosidenib. Si se considera que el beneficio supera el riesgo y se debe usar ritonavir, se debe vigilar estrechamente a los pacientes para garantizar su seguridad.

Tabla 3 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Clase de medicamento	Medicamento dentro de la clase (Cambio de AUC, cambio de $C_{máx}$)	Comentarios clínicos
	Enzalutamida	La enzalutamida es un inductor fuerte del CYP3A4, y esto puede conducir a una disminución de la exposición a Paxlovid, una posible pérdida de la respuesta virológica y una posible resistencia. El uso concomitante de enzalutamida con Paxlovid está contraindicado (ver sección 4.3).
	↑Fostamatinib	La administración concomitante de fostamatinib con ritonavir puede aumentar la exposición al metabolito de fostamatinib R406, lo que da lugar a acontecimientos adversos relacionados con la administración como, por ejemplo, hepatotoxicidad, neutropenia, hipertensión arterial o diarrea. Consulte las recomendaciones de reducción de dosis en la FT de fostamatinib si se producen tales acontecimientos.
	↑Ibrutinib	Las concentraciones séricas de ibrutinib pueden aumentar debido a la inhibición del CYP3A por ritonavir, lo que aumenta el riesgo de toxicidad, incluido el riesgo de síndrome de lisis tumoral. Se debe evitar la coadministración de ibrutinib y ritonavir. Si se considera que el beneficio supera el riesgo y se debe usar ritonavir, reduzca la dosis de ibrutinib a 140 mg y vigile al paciente estrechamente por si presentara toxicidad.
	↑Neratinib	Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición del CYP3A4 por ritonavir. El uso concomitante de neratinib con Paxlovid está contraindicado debido a reacciones graves y/o potencialmente mortales, incluyendo la hepatotoxicidad (ver sección 4.3).
	↑Venetoclax	Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición del CYP3A por ritonavir, lo que aumenta el riesgo de síndrome de lisis tumoral con la dosis de inicio y durante la fase de escalado y está por lo tanto contraindicado (ver sección 4.3 y consultar la FT de venetoclax). Para los pacientes que han completado la fase de escalado y están recibiendo una dosis diaria constante de venetoclax, reduzca la dosis de venetoclax a 100 mg o menos (o al menos en un 75% si ya se ha modificado por otros motivos) cuando se use con inhibidores potentes del CYP3A.
Anticoagulantes	↑Apixabán	La combinación de inhibidores potentes del CYP3A4 y de la gp-P aumenta los niveles sanguíneos de apixabán y aumenta el riesgo de

Tabla 3 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Clase de medicamento	Medicamento dentro de la clase (Cambio de AUC, cambio de $C_{máx}$)	Comentarios clínicos
		hemorragia. Las recomendaciones posológicas para la administración conjunta de apixabán con Paxlovid dependen de la dosis de apixabán. Para dosis de apixaban de 5 mg o 10 mg dos veces al día, reduzca un 50% las dosis de apixaban. En pacientes que ya estén pautados con 2.5 mg de aprixaban dos veces al día, evite la administración junto con Paxlovid.
	↑Dabigatrán (94%, 133%)*	Se espera que la administración concomitante de Paxlovid aumente las concentraciones de dabigatrán, que resultaría en un aumento del riesgo de hemorragia. Reduzca la dosis de dabigatrán o evite el uso concomitante.
	↑Rivaroxabán (153%, 53%)	La inhibición del CYP3A y gp-P conlleva el aumento de los niveles plasmáticos y de los efectos farmacodinámicos de rivaroxabán, lo que puede dar lugar a un aumento del riesgo de hemorragia. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Paxlovid en pacientes que reciben rivaroxabán.
	Warfarina, ↑↓S-Warfarina (9%, 9%), ↓↔R-Warfarina (33%)	La inducción del CYP1A2 y del CYP2C9 da lugar a niveles reducidos de R-warfarina, mientras se observa un pequeño efecto farmacocinético sobre S-warfarina cuando se administra concomitantemente con ritonavir. La disminución de los niveles de R-warfarina puede dar lugar a una reducción de la anticoagulación, por lo que se recomienda monitorizar los parámetros de anticoagulación cuando warfarina se coadministra con ritonavir.
Anticonvulsivos	Carbamazepina*, Fenobarbital, Fenitoína, Primidona	Carbamazepina reduce el AUC y la $C_{máx}$ de nirmatrelvir en un 55% y un 43%, respectivamente. Fenobarbital, fenitoína y primidona son inductores potentes del CYP3A4 y esto puede dar lugar a una disminución de la exposición de nirmatrelvir y ritonavir y una pérdida potencial de la respuesta virológica. El uso concomitante de carbamazepina, fenobarbital, fenitoína y primidona con Paxlovid está contraindicado (ver sección 4.3).
	↑Clonazepam	Puede ser necesario reducir la dosis de clonazepam cuando se administra junto con Paxlovid y se recomienda vigilancia clínica.

Tabla 3 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Clase de medicamento	Medicamento dentro de la clase (Cambio de AUC, cambio de $C_{máx}$)	Comentarios clínicos
	↓Divalproex, Lamotrigina	Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético induce la oxidación por CYP2C9 y la glucuronidación y, por lo tanto, se espera que disminuya las concentraciones plasmáticas de los anticonvulsivos. Se recomienda una vigilancia estrecha de los niveles séricos o de los efectos terapéuticos cuando estos medicamentos se administran concomitantemente con ritonavir.
Anticorticosteroide	↑Ketoconazol (3,4 veces, 55%)	Ritonavir inhibe el metabolismo de ketoconazol mediado por el CYP3A. Debido a la mayor incidencia de reacciones adversas gastrointestinales y hepáticas, se debe considerar una reducción de la dosis de ketoconazol cuando se coadministra con ritonavir.
Antidepresivos	↑Amitriptilina, Fluoxetina, Imipramina, Nortriptilina, Paroxetina, Sertralina	Es probable que ritonavir administrados a dosis altas según su uso previo como antirretroviral inhiba el CYP2D6 y, por lo tanto, se espera que aumente las concentraciones de imipramina, amitriptilina, nortriptilina, fluoxetina, paroxetina o sertralina. Se recomienda una vigilancia estrecha de los efectos terapéuticos y efectos adversos cuando estos medicamentos se administran concomitantemente con dosis antirretrovirales de ritonavir.
Antigotosos	↑Colchicina	Se espera que aumenten las concentraciones de colchicina cuando se administra concomitantemente con ritonavir. Se han notificado interacciones farmacológicas potencialmente mortales y mortales en pacientes tratados con colchicina y ritonavir (inhibición del CYP3A4 y gp-P). El uso concomitante de colchicina con Paxlovid está contraindicado (ver sección 4.3).
Antiviral para el VHC	↑Glecaprevir/pibrentasvir	Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición de la gp-P, BCRP y OATP1B por ritonavir. No se recomienda la administración concomitante de glecaprevir/pibrentasvir y Paxlovid debido a un mayor riesgo de aumento de ALT relacionado con una mayor exposición a glecaprevir.

Tabla 3 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Clase de medicamento	Medicamento dentro de la clase (Cambio de AUC, cambio de $C_{máx}$)	Comentarios clínicos
	↑Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir	Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición de OATP1B por ritonavir. No se recomienda la administración concomitante de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir y Paxlovid. Consulte la FT de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir para obtener más información.
Antihistamínicos	↑Fexofenadina	Ritonavir puede modificar el eflujo de fexofenadina mediado por la gp-P cuando se administra como potenciador farmacocinético, lo que aumenta las concentraciones de fexofenadina.
	↑Loratadina	Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético inhibe el CYP3A y, por lo tanto, se espera que aumente las concentraciones plasmáticas de loratadina. Se recomienda una vigilancia estrecha de los efectos terapéuticos y efectos adversos cuando loratadina se administra de forma concomitante con ritonavir.
	↑Terfenadina	Aumento de las concentraciones plasmáticas de terfenadina. Por lo tanto, aumenta el riesgo de arritmias graves por este agente y, por lo tanto, el uso concomitante con Paxlovid está contraindicado (ver sección 4.3).
Antirretrovirales	↑Bictegravir/ ↔Emtricitabina/ ↑Tenofovir	Ritonavir puede aumentar significativamente las concentraciones plasmáticas de bictegravir mediante la inhibición de CYP3A. Se espera que ritonavir aumente la absorción de tenofovir alafenamida mediante la inhibición de la gp-P, aumentando así la concentración sistémica de tenofovir.
	↑Efavirenz (21%)	Se ha observado una mayor frecuencia de reacciones adversas (p. ej., mareos, náuseas, parestesia) y anomalías en las pruebas de laboratorio (enzimas hepáticas elevadas) cuando efavirenz se administra de forma concomitante con ritonavir. Consulte la FT de efavirenz para obtener más información.
	↑Maraviroc (161%, 28%)	Ritonavir aumenta los niveles séricos de maraviroc debido a la inhibición del CYP3A. Maraviroc se puede administrar con ritonavir para aumentar la exposición a maraviroc. Para más información, consulte la FT de maraviroc.
	↓Raltegravir (16%, 1%)	La administración concomitante de ritonavir y raltegravir da lugar a una leve reducción de los niveles de raltegravir.

Tabla 3 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Clase de medicamento	Medicamento dentro de la clase (Cambio de AUC, cambio de $C_{máx}$)	Comentarios clínicos
	↓Zidovudina (25%, ND)	Ritonavir puede inducir la glucuronidación de zidovudina, resultando en unos niveles ligeramente reducidos de zidovudina. No debería ser necesario modificar la dosis.
Antiinfecciosos	↓Atovacuona	Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético induce la glucuronidación y, como resultado, se espera que disminuya las concentraciones plasmáticas de atovacuona. Se recomienda una vigilancia estrecha de los niveles séricos o de los efectos terapéuticos cuando se administra de forma concomitante atovacuona con ritonavir.
	↑Bedaquilina	No se dispone de ningún estudio de interacción con ritonavir solo. Debido al riesgo de acontecimientos adversos relacionados con bedaquilina, se debe evitar la administración concomitante. Si el beneficio supera el riesgo, la administración concomitante de bedaquilina con ritonavir se debe realizar con precaución. Se recomienda un control electrocardiográfico más frecuente y un control de las transaminasas (consulte la FT de bedaquilina).
	↑Claritromicina (77%, 31%), ↓Metabolito de claritromicina 14-OH (100%, 99%)	Debido al gran margen terapéutico de claritromicina, no debería ser necesaria una reducción de la dosis en pacientes con una función renal normal. Las dosis de claritromicina superiores a 1 g al día no se deben coadministrar con ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético. Para los pacientes con insuficiencia renal con un aclaramiento de creatinina de 30 a 60 ml/min, se debe considerar una reducción de la dosis de claritromicina del 50% (ver sección 4.2 para pacientes con insuficiencia renal grave).

Tabla 3 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Clase de medicamento	Medicamento dentro de la clase (Cambio de AUC, cambio de $C_{máx}$)	Comentarios clínicos
	Delamanid	No se dispone de ningún estudio de interacción con ritonavir solo. En un estudio de interacción farmacológica en voluntarios sanos de delamanid 100 mg dos veces al día y lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día durante 14 días, la exposición del metabolito de delamanid DM-6705 aumentó en un 30%. Debido al riesgo de prolongación del intervalo QTc relacionado con DM-6705, si se considera necesaria la administración concomitante de delamanid con ritonavir, se recomienda un control del ECG muy frecuente durante todo el periodo de tratamiento con Paxlovid (ver sección 4.4 y consultar la FT de delamanid).
	↑Eritromicina, ↑Itraconazol*	Itraconazol aumenta el AUC y la $C_{máx}$ de nirmatrelvir en un 39% y un 19%, respectivamente. Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético inhibe el CYP3A4 y, como resultado, se espera que aumenten las concentraciones plasmáticas de itraconazol y eritromicina. Se recomienda una vigilancia estrecha de los efectos terapéuticos y efectos adversos cuando eritromicina o itraconazol se administran de forma concomitante con ritonavir.
	↑Ácido fusídico (administrado sistémicamente)	Dado el riesgo de un aumento considerable en la exposición al ácido fusídico (administrado sistémicamente) y, por lo tanto, de sus acontecimientos adversos relacionados, se debe evitar la administración conjunta salvo que tras una evaluación multidisciplinar se concluya que se puede usar de forma segura.
	↑Rifabutina (4 veces, 2,5 veces), ↑Metabolito 25-*O*-desacetil rifabutina (38 veces, 16 veces)	Ritonavir inhibe el CYP3A4, por lo que se espera un aumento en la exposición a rifabutina. Se recomienda consultar con un grupo multidisciplinar para orientar de forma segura la administración conjunta y la necesidad de una reducción de la dosis de rifabutina.
	Rifampicina, Rifapentina	Rifampicina y rifapentina son potentes inductores del CYP3A4 y esto puede dar lugar a una disminución de la exposición a nirmatrelvir/ritonavir, una pérdida potencial de la respuesta virológica y una posible resistencia. El uso concomitante de rifampicina o rifapentina con Paxlovid está contraindicado (ver sección 4.3).

Tabla 3 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Clase de medicamento	Medicamento dentro de la clase (Cambio de AUC, cambio de $C_{máx}$)	Comentarios clínicos
	Sulfametoxazol/trimetoprima	No debería ser necesario modificar la dosis de sulfametoxazol/trimetoprima durante el tratamiento concomitante con ritonavir.
	↓Voriconazol (39%, 24%)	Se debe evitar la administración concomitante de voriconazol y ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético, a menos que una evaluación del beneficio/riesgo para el paciente justifique el uso de voriconazol.
Antiparasitarios	↓Albendazol	Se pueden producir disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de albendazol y de su metabolito activo debido a la inducción por ritonavir, lo que conlleva un riesgo de reducción de la eficacia de albendazol. Se recomienda la monitorización clínica de la respuesta terapéutica y el posible ajuste de la dosis de albendazol durante el tratamiento con Paxlovid y tras la interrupción de este.
Antipsicóticos	↑Clozapina	Dado el riesgo de un aumento en la exposición a clozapina y, por lo tanto, de sus acontecimientos adversos relacionados, se debe evitar la administración conjunta salvo que tras una evaluación multidisciplinar se concluya que se puede usar de forma segura.
	↑Haloperidol, ↑Risperidona, ↑Tioridazina	Es probable que ritonavir inhiba el CYP2D6 y, por lo tanto, se espera que aumente las concentraciones de haloperidol, risperidona y tioridazina. Se recomienda una vigilancia estrecha de los efectos terapéuticos y efectos adversos cuando estos medicamentos se administran concomitantemente con dosis antirretrovirales de ritonavir.
	↑Lurasidona	Debido a la inhibición del CYP3A por ritonavir, se espera que aumenten las concentraciones de lurasidona. La administración concomitante con lurasidona está contraindicada (ver sección 4.3).
	↑Pimozida	Es probable que la administración concomitante de ritonavir dé lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de pimozida y, por lo tanto, está contraindicada (ver sección 4.3).
	↑Quetiapina	Debido a la inhibición del CYP3A por ritonavir, se espera que aumenten las concentraciones de quetiapina. La administración concomitante de Paxlovid y quetiapina está contraindicada, ya que puede aumentar la toxicidad de quetiapina (ver sección 4.3).

Tabla 3 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Clase de medicamento	Medicamento dentro de la clase (Cambio de AUC, cambio de $C_{máx}$)	Comentarios clínicos
Agentes de hiperplasia benigna de próstata	↑Silodosina	La administración concomitante está contraindicada debido a la posibilidad de hipotensión postural (ver sección 4.3).
Agonista β2 (acción prolongada)	↑Salmeterol	Ritonavir inhibe el CYP3A4 y, por lo tanto, se espera un fuerte aumento de las concentraciones plasmáticas de salmeterol, lo que da lugar a un mayor riesgo de acontecimientos adversos cardiovasculares relacionados con salmeterol, incluida la prolongación del intervalo QT, palpitaciones y taquicardia sinusal. Por lo tanto, evite el uso concomitante con Paxlovid.
Antagonistas de los canales de calcio	↑Amlodipino, ↑Diltiazem, ↑Felodipino, ↑Nicardipino, ↑Nifedipino, ↑Verapamilo	Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético o como antirretroviral inhibe el CYP3A4 y, por lo tanto, se espera que aumente las concentraciones plasmáticas de los antagonistas del calcio. Se debe consultar a un equipo multidisciplinario para determinar la mejor manera de controlar la interacción entre fármacos mediante la reducción de la dosis del antagonista de los canales de calcio, o incluso la interrupción temporal de esta, cuando se administra de forma concomitante con Paxlovid. Además, en caso de administración concomitante, se deben supervisar estrechamente los efectos terapéuticos y adversos en los pacientes durante la administración concomitante. Consulte la ficha técnica del antagonista de los canales de calcio concreto para obtener más información.
	↑Lercanidipino	Dado el riesgo de un aumento significativo de la exposición a lercanidipina y, por lo tanto, de sus acontecimientos adversos relacionados, no se debe administrar de forma concomitante salvo que se pueda realizar una evaluación multidisciplinar para usarla de forma segura.
Agentes cardiovasculares	↑Aliskiren	Evite el uso concomitante con Paxlovid.
	↑Cilostazol	Se recomienda ajustar la dosis de cilostazol. Consulte la FT de cilostazol para obtener más información.
	Clopidogrel	La administración conjunta con clopidogrel puede disminuir los niveles del metabolito activo de clopidogrel. Evite el uso concomitante con Paxlovid.
	↑Eplerenona	La administración concomitante con eplerenona está contraindicada debido al potencial de hiperpotasemia (ver sección 4.3).

Tabla 3 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Clase de medicamento	Medicamento dentro de la clase (Cambio de AUC, cambio de $C_{máx}$)	Comentarios clínicos
	↑Ivabradina	La administración concomitante con ivabradina está contraindicada debido a la posibilidad de bradicardia o alteraciones de la conducción (ver sección 4.3).
	↑Mavacamten	La administración concomitante con mavacamten puede aumentar la concentración plasmática de mavacamten y aumentar el riesgo de fallo cardiaco, especialmente en metabolizadores lentos del CYP2C19. Interrumpa la administración de mavacamten durante todo el tratamiento con Paxlovid. Debido al efecto inhibidor persistente que tiene ritonavir, el tratamiento con mavacamten no se debe reanudar hasta que hayan transcurrido al menos 5 días desde la última dosis de Paxlovid para evitar una exposición aumentada a mavacamten. Puede ser necesaria una supervisión adecuada, consulte la FT de mavacamten para obtener más información.
	↑Ticagrelor	Dado el riesgo de un aumento considerable en la exposición a ticagrelor y, por lo tanto, de sus acontecimientos adversos relacionados, se debe evitar la administración concomitante salvo que tras una evaluación multidisciplinar se concluya que se puede usar de forma segura.
Potenciadores del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística	↑Ivacaftor, ↑Elexacaftor/ tezacaftor/ivacaftor, ↑Tezacaftor/ivacaftor	Reduzca la dosis cuando se administre junto con Paxlovid. Consulte las distintas FT para obtener más información.
	Lumacaftor/ivacaftor	La administración conjunta está contraindicada debido a una pérdida potencial de la respuesta virológica y una posible resistencia (ver sección 4.3).
Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP4)	↑Saxagliptina	Se recomienda ajustar la dosis de saxagliptina a 2,5 mg una vez al día.
Antagonistas de los receptores de endotelina	↑Bosentán	La administración concomitante de bosentán y ritonavir resultó en un aumento de las concentraciones máximas de bosentán en estado estacionario ($C_{máx}$) y el AUC. Se debe evitar la administracion concomitante con Paxlovid. Consulte la FT de bosentan para obtener más información.

Tabla 3 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Clase de medicamento	Medicamento dentro de la clase (Cambio de AUC, cambio de $C_{máx}$)	Comentarios clínicos
	↑Riociguat	Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición del CYP3A y gp-P por ritonavir. No se recomienda la administración concomitante de riociguat con Paxlovid (consultar la FT de riociguat).
Derivados ergóticos	↑Dihidroergotamina, ↑Ergonovina, ↑Ergotamina, ↑Metilergonovina	Es probable que la administración concomitante de ritonavir dé lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de los derivados ergóticos y, por lo tanto, está contraindicada (ver sección 4.3).
Agente para la motilidad GI	↑Cisaprida	Aumento de las concentraciones plasmáticas de cisaprida. Por lo tanto, aumenta el riesgo de arritmias graves por este agente y, por lo tanto, el uso concomitante con Paxlovid está contraindicado (ver sección 4.3).
Productos de a base de plantas	Hierba de San Juan	Disminución de las concentraciones plasmáticas y reducción de los efectos clínicos de nirmatrelviry ritonavir y, por lo tanto, está contraindicado el uso concomitante con Paxlovid (ver sección 4.3).
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	↑Lovastatina, Simvastatina	Se espera que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa que son altamente dependientes del metabolismo del CYP3A, como lovastatina y simvastatina, tengan un marcado aumento de las concentraciones plasmáticas cuando se administran junto con ritonavir administrado a altas dosis según su uso previo como antirretroviral o como potenciador farmacocinético. Dado que las concentraciones elevadas de lovastatina y simvastatina pueden predisponer a los pacientes a padecer miopatías, incluida la rabdomiólisis, la combinación de estos medicamentos con ritonavir está contraindicada (ver sección 4.3).
	↑Atorvastatina, Rosuvastatina (31%, 112%)*	La atorvastatina depende menos del CYP3A para el metabolismo. Aunque la eliminación de rosuvastatina no depende del CYP3A, se ha notificado un aumento de la exposición a rosuvastatina con la administración concomitante de ritonavir. El mecanismo de esta interacción no está claro, pero puede ser el resultado de la inhibición del transportador. Cuando se usa con ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético o como antirretroviral, se deben administrar las dosis más bajas posibles de atorvastatina o rosuvastatina.

Tabla 3 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Clase de medicamento	Medicamento dentro de la clase (Cambio de AUC, cambio de $C_{máx}$)	Comentarios clínicos
	↑Fluvastatina, Pravastatina	Aunque no depende del CYP3A para el metabolismo, la exposición a pravastatina y fluvastatina puede aumentar debido a la inhibición del transportador. Considere la interrupción temporal de pravastatina y fluvastatina durante el tratamiento con Paxlovid.
Anticonceptivo hormonal	↓Etinilestradiol (40%, 32%)	Debido a reducciones en las concentraciones de etinilestradiol, se deben considerar métodos anticonceptivos de barrera u otros métodos no hormonales con el uso concomitante de Paxlovid y hasta que haya transcurrido un ciclo menstrual desde la interrupción del tratamiento con Paxlovid. Es probable que ritonavir cambie el perfil de hemorragia uterina y reduzca la eficacia de los anticonceptivos que contienen estradiol.
Inmunosupresores	↑Voclosporina	La administración concomitante está contraindicada debido al potencial de nefrotoxicidad aguda o crónica (ver sección 4.3).
	Inhibidores de calcineurina: ↑Ciclosporina, ↑Tacrólimus Inhibidores de mTOR: ↑Everólimus, ↑Sirólimus	Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético inhibe el CYP3A4 y, por lo tanto, se espera que aumente las concentraciones plasmáticas de ciclosporina, everólimus, sirólimus y tacrólimus. Esta administración concomitante solo debe considerarse con un control estrecho y regular de las concentraciones sanguíneas de inmunosupresores, para reducir la dosis del inmunosupresor de acuerdo con las últimas directrices y para evitar la sobreexposición y el posterior aumento de las reacciones adversas graves del inmunosupresor. Es importante que se realice un seguimiento estrecho y regular no solo durante la coadministración con Paxlovid, sino también después del tratamiento con Paxlovid. Como se recomienda en general para el manejo de la interacción farmacológica, se requiere la consulta de un grupo multidisciplinar para manejar la complejidad de esta coadministración (ver sección 4.4).
Inhibidores de la quinasa Jano (JAK)	↑Tofacitinib	Se recomienda ajustar la dosis de tofacitinib. Consulte la FT de tofacitinib para obtener más información.

Tabla 3 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Clase de medicamento	Medicamento dentro de la clase (Cambio de AUC, cambio de $C_{máx}$)	Comentarios clínicos
	↑Upadacitinib	Las recomendaciones posológicas para la administración conjunta de upadacitinib con Paxlovid dependen de la indicación de upadacitinib. Consulte la FT de upadacitinib para obtener más información.
Agentes modificadores de lípidos	↑Lomitapida	Los inhibidores del CYP3A4 aumentan la exposición a lomitapida, y los inhibidores potentes aumentan la exposición aproximadamente 27 veces. Debido a la inhibición del CYP3A por ritonavir, se espera que aumenten las concentraciones de lomitapida. El uso concomitante de Paxlovid con lomitapida está contraindicado (consulte la FT de lomitapida) (ver sección 4.3).
Medicamentos para la migraña	↑Eletriptán	La administración conjunta de eletriptán en las, como mínimo, 72 horas siguientes a la administración de Paxlovid está contraindicada debido a la posibilidad de reacciones adversas graves, incluidos acontecimientos cardiovasculares y cerebrovasculares (ver sección 4.3).
	↑Rimegepant	Evite el uso concomitante con Paxlovid.
Antagonistas de los receptores de mineralocorticoides	↑Finerenona	La administración conjunta está contraindicada debido a la posibilidad de reacciones adversas graves, incluidas hiperpotasemia, hipotensión e hiponatremia (ver sección 4.3).
Antagonistas de los receptores muscarínicos	↑Darifenacina	Dado el riesgo de un aumento considerable en la exposición a darifenacina y, por lo tanto, de sus acontecimientos adversos relacionados, se debe evitar la administración conjunta salvo que tras una evaluación multidisciplinar se concluya que se puede usar de forma segura.
	↑Solifenacina	Dado el riesgo de un aumento considerable en la exposición a solifenacina y, por lo tanto, de sus acontecimientos adversos relacionados, se debe evitar la administración conjunta salvo que tras una evaluación multidisciplinar se concluya que se puede usar de forma segura.
Agentes neuropsiquiátricos	↑Aripiprazol, ↑Brexpiprazol	Se recomienda ajustar la dosis de aripiprazol, y brexpiprazol. Consulte las FT de aripiprazol o bexpiprazol para obtener más información.
	↑Cariprazina	La administración concomitante está contraindicada debido la exposición plasmática de cariprazina y sus metabolitos activos (ver sección 4.3).

Tabla 3 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Clase de medicamento	**Medicamento dentro de la clase (Cambio de AUC, cambio de $C_{máx}$)**	**Comentarios clínicos**
Antagonistas de opioides	↑Naloxegol	La administración conjunta está contraindicada debido a la posibilidad de síntomas de abstinencia de opioides (ver sección 4.3).
Inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE5)	↑Avanafilo (13 veces, 2,4 veces) ↑Sildenafilo (11 veces, 4 veces) ↑Tadalafilo (124%, ↔) ↑Vardenafilo (49 veces, 13 veces)	El uso concomitante de avanafilo, sildenafilo, tadalafilo y vardenafilo con Paxlovid está contraindicado (ver sección 4.3).
Sedantes/somníferos	↑Alprazolam (2,5 veces, ↔)	El metabolismo de alprazolam se inhibe tras la introducción de ritonavir. Se debe tener precaución durante los primeros días cuando se administra de forma concomitante alprazolam con ritonavir administrado a dosis altas según su uso previo como antirretroviral o como potenciador farmacocinético, antes de que se desarrolle la inducción del metabolismo de alprazolam.
	↑Buspirona	Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético o como antirretroviral inhibe el CYP3A y, por lo tanto, se espera que aumente las concentraciones plasmáticas de buspirona. Se recomienda una vigilancia estrecha de los efectos terapéuticos y efectos adversos cuando buspirona se administra de forma concomitante con ritonavir.
	↑Clorazepato, ↑Diazepam, ↑Estazolam, ↑Flurazepam	Es probable que la coadministración de ritonavir dé lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de clorazepato, diazepam, estazolam y flurazepam y, por lo tanto, está contraindicada (ver sección 4.3).

Tabla 3 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Clase de medicamento	Medicamento dentro de la clase (Cambio de AUC, cambio de $C_{máx}$)	Comentarios clínicos
	↑Midazolam oral (1330%, 268%)* y midazolam parenteral	Midazolam se metaboliza en gran parte por el CYP3A4. La coadministración con Paxlovid puede causar un gran aumento en la concentración de midazolam. Se espera que las concentraciones plasmáticas de midazolam sean significativamente más altas cuando midazolam se administra por vía oral. Por lo tanto, la administración concomitante de Paxlovid con midazolam oral está contraindicada (ver sección 4.3) y se debe coadministrar con precaución con midazolam parenteral. Los datos del uso concomitante de midazolam parenteral con otros inhibidores de la proteasa sugieren un posible aumento de 3 a 4 veces en los niveles plasmáticos de midazolam. Si Paxlovid se administra concomitantemente con midazolam parenteral, se debe realizar en una unidad de cuidados intensivos (UCI) o en un entorno similar que garantice una estrecha vigilancia clínica y un tratamiento médico adecuado en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Se debe considerar el ajuste de la dosis de midazolam, especialmente si se administra más de una dosis única de midazolam.
	↑Triazolam (>20 veces, 87%)	Es probable que la administración concomitante de ritonavir dé lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de triazolam y, por lo tanto, está contraindicada (ver sección 4.3).
Somníferos	↑Zolpidem (28%, 22%)	Zolpidem y ritonavir se pueden administrar concomitantemente con una vigilancia estrecha de la hipersedación.
Deshabituación tabáquica	↓Bupropión (22%, 21%)	Bupropión se metaboliza principalmente por el CYP2B6. Se espera que la administración simultánea de bupropión con dosis repetidas de ritonavir disminuya los niveles de bupropión. Se cree que estos efectos indican la inducción del metabolismo de bupropión. Sin embargo, dado que también se ha demostrado que ritonavir inhibe el CYP2B6 *in vitro*, no se debe exceder la dosis recomendada de bupropión. A diferencia de la administración prolongada de ritonavir, no hubo interacción significativa con bupropión tras la administración de corta duración de dosis bajas de ritonavir (200 mg dos veces al día durante 2 días), lo que indica que las reducciones en las concentraciones de bupropión pueden iniciarse varios días después del inicio de la administración concomitante con ritonavir.

Tabla 3 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Clase de medicamento	Medicamento dentro de la clase (Cambio de AUC, cambio de $C_{máx}$)	Comentarios clínicos
Esteroides	Budesonida, Propionato de Fluticasona inhalado, inyectable o intranasal, Triamcinolona	Se han notificado efectos sistémicos de los corticosteroides, incluido el síndrome de Cushing y la insuficiencia suprarrenal (se observó una disminución de los niveles de cortisol plasmático del 86%) en pacientes que recibieron ritonavir y propionato de fluticasona inhalado o intranasal; también se podrían producir efectos similares con otros corticosteroides metabolizados por el CYP3A, por ejemplo, budesonida y triamcinolona. En consecuencia, no se recomienda la administración concomitante de ritonavir administrado a dosis altas según su uso previo como antirretroviral o como potenciador farmacocinético y estos glucocorticoides, a menos que el beneficio potencial del tratamiento supere el riesgo de los efectos sistémicos de los corticosteroides. Se debe considerar una reducción de la dosis del glucocorticoide con una estrecha monitorización de los efectos locales y sistémicos o un cambio a un glucocorticoide que no sea un sustrato del CYP3A4 (por ejemplo, beclometasona). Además, en caso de retirada de los glucocorticoides, puede ser necesaria una reducción progresiva de la dosis durante un periodo más prolongado.
	↑Dexametasona	Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético o como antirretroviral inhibe el CYP3A y, como resultado, se espera que aumente las concentraciones plasmáticas de dexametasona. Se recomienda una vigilancia estrecha de los efectos terapéuticos y efectos adversos cuando se administra dexametasona concomitantemente con ritonavir.
	↑Prednisolona (28%, 9%)	Se recomienda una vigilancia estrecha de los efectos terapéuticos y efectos adversos cuando se administra prednisolona concomitantemente con ritonavir. El AUC del metabolito prednisolona aumentó en un 37% y un 28% después de 4 y 14 días de tratamiento con ritonavir, respectivamente.
Terapia sustitutiva de hormona tiroidea	Levotiroxina	Se han notificado casos poscomercialización que indican una posible interacción entre ritonavir y los medicamentos que contienen levotiroxina. Se debe vigilar la hormona estimulante tiroidea (TSH) en pacientes tratados con levotiroxina al menos durante el primer mes después de iniciar y/o finalizar el tratamiento con ritonavir.

Tabla 3 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Clase de medicamento	Medicamento dentro de la clase (Cambio de AUC, cambio de $C_{máx}$)	Comentarios clínicos
Antagonistas de los receptores de vasopresina	↑Tolvaptán	La administración concomitante está contraindicada debido al potencial de deshidratación, hipovolemia e hiperpotasemia (ver sección 4.3).

Abreviaturas: ALT = alanina aminotransferasa, AUC = área bajo la curva.
* Resultados de los estudios sobre DDIs realizados con Paxlovid (ver sección 5.2).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Existen datos limitados sobre el uso de Paxlovid en mujeres embarazadas que permitan dar información sobre el riesgo de presentar problemas en el desarrollo relacionados con el medicamento; las mujeres en edad fértil deben evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con este medicamento y, como medida de precaución, hasta 7 días después de finalizar el tratamiento.

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

Embarazo

Hay datos limitados relativos el uso de Paxlovid en mujeres embarazadas.

Los datos en animales con nirmatrelvir han mostrado toxicidad para el desarrollo en conejas (pesos corporales fetales más bajos) pero no en ratas (ver sección 5.3).

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

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

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

Lactancia

Nirmatrelvir y ritonavir se excretan en la leche materna (ver sección 5.2).

No hay datos disponibles sobre los efectos de nirmatrelvir y ritonavir en recién nacidos/lactantes o sus efectos sobre la producción de leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con este medicamento y, como medida de precaución, hasta 48 horas después de finalizar el tratamiento.

Fertilidad

No hay datos en humanos sobre el efecto de Paxlovid (nirmatrelvir y ritonavir) ni ritonavir sólo en la fertilidad. Ni nirmatrelvir ni ritonavir, evaluados separadamente, causaron efectos sobre la fertilidad en ratas (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se espera que Paxlovid no tenga influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más comunes notificadas durante el tratamiento con Paxlovid (nirmatrelvir /ritonavir 300 mg/100 mg) fueron disgeusia (4,6%), diarrea (3,0%), cefalea (1,2%) y vómitos (1,2%).

Listado tabulado de reacciones adversas

El perfil de seguridad del medicamento se basa en las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos y en las notificaciones espontáneas.

Las reacciones adversas de la tabla 4 se enumeran a continuación según la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100), raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 4: Reacciones adversas con Paxlovid

Clasificación por órganos y sistemas	Categoría de frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad
	Raros	Anafilaxia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Disgeusia, cefalea
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Hipertensión arterial
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea, vómitos, náuseas
	Poco frecuentes	Dolor abdominal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Erupción cutánea*
	Raros	Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, Prurito*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Poco frecuentes	Mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Raros	Malestar

* Estas reacciones adversas también son manifestaciones de una reacción de hipersensibilidad.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Pacientes con insuficiencia renal grave
Según los datos limitados de un estudio sin enmascaramiento de fase I, el perfil de seguridad de Paxlovid en los participantes con insuficiencia renal grave, incluidos los que necesitaban hemodiálisis, fue consistente con el perfil de seguridad observado en los ensayos clínicos.

Población pediátrica
La seguridad de Paxlovid en pacientes pediátricos se evaluó en un estudio de fase 2/3 sin enmascaramiento y con un solo grupo (ver sección 5.1).

En el análisis del estudio, se incluyeron 75 participantes entre 6 y 18 años de edad con al menos 20 kg de peso para la evaluación de la seguridad. El perfil de reacciones adversas observado en este estudio fue similar al de la población adulta.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

El tratamiento de la sobredosis con Paxlovid debe consistir en tratamientos de apoyo generales, incluida la vigilancia de las constantes vitales y la observación del estado clínico del paciente. No existe un antídoto específico para la sobredosis con este medicamento.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antivirales de uso sistémico, inhibidores de la proteasa, código ATC: J05AE30.

Mecanismo de acción

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

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

Actividad antiviral

Nirmatrelvir presentó actividad antiviral contra la infección por SARS-CoV-2 de células epiteliales bronquiales humanas normales (NHBE) diferenciadas, una línea celular epitelial alveolar de pulmón humano primaria (valor EC_{50} de 61,8 nM y valor EC_{90} de 181 nM) después de 3 días de exposición al fármaco.

Se evaluó la actividad antiviral de nirmatrelvir frente a las subvariantes de Ómicron BA.2, BA.2.12.1, BA.4, BA.4.6, BA.5, BF.7 (P252L+F294L), BF.7 (T243I), BQ.1.11, BQ.1, XBB.1.5, EG.5, y JN.1 en células Vero E6-TMPRSS2 en presencia de un inhibidor de la gp-P. Nirmatrelvir tuvo un valor de mediana de la EC_{50} de 88 nM (intervalo: 39-146 nM) frente a las subvariantes de Ómicron, lo que refleja cambios de ≤1,8 veces el valor de EC_{50} en relación con el aislado USA-WA1/2020.

Además, se evaluó la actividad antiviral de nirmatrelvir frente a las variantes Alfa, Beta, Gamma, Delta, Lambda, Mu y Ómicron BA.1 del SARS-CoV-2 en células Vero E6 con gp-P desactivadas. Nirmatrelvir presentó un valor de mediana de EC_{50} de 25 nM (intervalo: 16-141 nM). La variante Beta fue la menos susceptible de las analizadas, con un valor de EC_{50} de 3,7 veces en relación con USA WA1/2020. Las demás variantes presentaron valores de EC_{50} ≤1,1 veces en relación con USA-WA1/2020.

Resistencia antiviral en cultivos celulares y ensayos bioquímicos
Se han identificado residuos de la M^{pro} del SARS-CoV-2 potencialmente asociados con la resistencia a nirmatrelvir mediante varios métodos, incluyendo la selección de resistencia al SARS-CoV-2, las pruebas en virus SARS-CoV-2 recombinantes con sustituciones en la M^{pro} y pruebas bioquímicas con M^{pro} del SARS-CoV-2 recombinante con aminoácidos sustituidos. La tabla 5 indica las sustituciones en la M^{pro} y las combinaciones de sustituciones en la M^{pro} que se han observado en SARS-CoV-2 seleccionadas por nirmatrelvir en cultivo celular. Las sustituciones individuales en la M^{pro} se enumeran independientemente de si se produjeron solas o en combinación con otras sustituciones en la M^{pro}. Se advierte que las sustituciones S301P y T304I en la M^{pro} se superponen a las posiciones P6 y P3 del sitio de escisión nsp5/nsp6 ubicado en el C-terminal de la M^{pro}. Las sustituciones en otros sitios de escisión de la M^{pro} no se han relacionado con la resistencia a nirmatrelvir en cultivos celulares. Se desconoce la importancia clínica de estas sustituciones.

Tabla 5: Sustituciones de aminoácidos en la M^{pro} del SARS-CoV-2 seleccionadas por nirmatrelvir en cultivo celular (con un cambio en la EC_{50} > 5 veces)

S144A (2,2-5,3), E166V (25-288), P252L (5,9), T304I (1,4-5,5), T21I + S144A (9,4), T21I + E166V (83), T21I+A173V (3.1-8.9), T21I + T304I (3,0-7,9), L50F + E166V (34-175), L50F + T304I (5,9), F140L + A173V (10,1), A173V + T304I (20,2), T21 + L50F + A193P + S301P (28,8), T21I + S144A + T304I (27,8), T21I + C160F + A173V + V186A + T304I (28,5), T21I + A173V + T304I (15), L50F + F140L + L167F + T304I (54,7)

La mayoría de las sustituciones identificadas de aminoácidos de la M^{pro} sencillas y algunas dobles, que redujeron la susceptibilidad del SARS-CoV-2 a nirmatrelvir, dieron lugar a un cambio en la EC_{50} < 5 veces en comparación con la cepa original de SARS-CoV-2. En general, las sustituciones de aminoácidos de la M^{pro} triples y algunas dobles dieron lugar a cambios en la EC_{50} > 5 veces respecto a la cepa original del SARS-CoV-2. La importancia clínica de estas sustituciones se debe seguir investigando.

Rebote de carga viral

Se observaron rebotes de ARN nasal viral posteriores al tratamiento el día 10 y/o el día 14 en un subconjunto de participantes que recibían Paxlovid y placebo en el estudio EPIC-HR, independientemente de los síntomas de COVID-19. La incidencia de rebote viral en el estudio EPIC-HR se produjo tanto en los participantes tratados con Paxlovid como en los participantes no tratados (placebo), pero con una incidencia numéricamente superior en el grupo de Paxlovid (6,3% frente al 4,2%). El rebote viral y la presencia de síntomas de COVID-19 no se relacionaron con evolución a enfermedad grave, incluida la hospitalización, la muerte o la aparición de resistencia.

Eficacia clínica

La eficacia de Paxlovid se basa en el análisis intermedio y en el análisis final de EPIC-HR, un estudio en fase 2/3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en participantes adultos sintomáticos no hospitalizados con un diagnóstico confirmado por laboratorio de infección por SARS-CoV-2. Los participantes elegibles tenían 18 años de edad o más con al menos 1 de los siguientes factores de riesgo de evolucionar a enfermedad grave: diabetes, sobrepeso (IMC >25 kg/m^2), enfermedad pulmonar crónica (incluido el asma), enfermedad renal crónica, fumador en activo, enfermedad inmunosupresora o tratamiento inmunosupresor, enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial, anemia de células falciformes, trastornos del desarrollo neurológico, cáncer activo, dependencia médica de soporte tecnológico, o con 60 años de edad o más independientemente de las comorbilidades. Se incluyeron en el estudio a los participantes con un inicio de síntomas de COVID-19 de ≤5 días. El estudio excluyó a las personas con antecedentes de infección o vacunación previa por COVID-19.

Los participantes fueron aleatorizados (1:1) para recibir Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg) o placebo por vía oral cada 12 horas durante 5 días. La variable primaria de eficacia fue la proporción de participantes con hospitalización relacionada con COVID-19 o muerte por

cualquier causa hasta el día 28. El análisis se realizó en el conjunto de análisis por intención de tratar modificado (mITT) (todos los participantes tratados con ≤3 días desde el inicio de los síntomas que al inicio del estudio no recibieron ni se esperaba que recibieran tratamiento terapéutico con mAb para la COVID-19), el conjunto de análisis por mITT1(todos los participantes tratados en ≤5 días desde el inicio de los síntomas que al inicio del estudio no recibieron ni se esperaba que recibieran tratamiento terapéutico con mAb para la COVID-19) y el conjunto de análisis por mITT2 (todos los participantes tratados con inicio de síntomas de ≤5 días).

Un total de 2113 participantes fueron aleatorizados para recibir Paxlovid o placebo. Al inicio del estudio, la media de edad era de 45 años; con un 12% de participantes con 65 años de edad o más (3% con 75 años de edad o más); el 51% eran hombres; el 71% eran blancos, el 4% eran negros o afroamericanos, el 15% eran asiáticos y el 41% eran hispanos o latinos; el 67% de los participantes presentaron síntomas ≤3 días antes del inicio del tratamiento del estudio; 80% tenía un IMC $\geq$ 25 kg/m^2 (36% un IMC $\geq$ 30 kg/m^2); 11% tenían diabetes mellitus; menos del 1% de la población del estudio tenía inmunodeficiencia; el 49% de los participantes tuvieron serología negativa al inicio del estudio y el 49% tuvieron serología positiva. La carga viral basal media (DE) fue de 4,71 $\log_{10}$ copias/ml (2,89); el 27% de los participantes tenían una carga viral inicial de >10^7 (copias/ml); el 6,0% de los participantes recibieron o se esperaba que recibieran tratamiento terapéutico con mAb para la COVID-19 en el momento de la aleatorización y fueron excluidos de los análisis por mITT y mITT1. La variante principal del SARS-CoV-2 en ambos grupos de tratamiento fue Delta (99%), principalmente subtipo 21J.

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

La determinación de la eficacia primaria se basó en un análisis intermedio planificado de 754 participantes en la población mITT. La reducción del riesgo estimada fue de -6,5% con un IC del 95 % no ajustado de (-9,3%, -3,7%) y un IC del 95 % de (-10,92%, -2,09%) al ajustar por multiplicidad. El valor p bilateral fue < 0,0001 con un nivel de significación bilateral de 0,002.

La tabla 6 proporciona los resultados de la variable primaria en la población del análisis por mITT1 para el conjunto completo de datos al completar el estudio final.

Tabla 6: Resultados de eficacia en adultos no hospitalizados con COVID-19 tratados dentro de los 5 días del inicio de los síntomas que no recibieron tratamiento con mAb para COVID-19 al inicio del estudio (conjunto de análisis por mITT1[b])

	Paxlovid (N = 977)	**Placebo (N = 989)**
Hospitalización relacionada con COVID-19 o muerte por cualquier causa hasta el día 28		
n (%) Reducción relativa al placebo[a] (IC 95%), %	9 (0,9%) −5,64 (−7,31; −3,97)	64 (6,5%)
Valor - p	< 0,0001	
Mortalidad por cualquier causa hasta el día 28 %	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 participantes asignados al azar a la participación en el estudio, que tomaron al menos 1 dosis del estudio, con al menos 1 visita posterior al inicio del estudio hasta el día 28, que al inicio del estudio no recibieron ni se esperaba que recibieran tratamiento con mAb terapéuticos para la COVID-19, y fueron tratados ≤5 días después del inicio de los síntomas de la COVID-19).

a. La proporción acumulativa estimada de participantes hospitalizados o muertos hasta el día 28 se calculó para cada grupo de tratamiento mediante el método de Kaplan-Meier, en el que los participantes sin hospitalización y estado de muerte hasta el día 28 fueron censurados en el momento de la interrupción del estudio.
b. El conjunto del análisis de los datos se actualizó tras la eliminación post-hoc de los datos de 133 participantes debido a problemas de calidad relacionados con las GCP (Good Clinical Practices).

La reducción de riesgo estimada fue -6,1% con un IC del 95% de (-8,2%, -4,1%) en los participantes que recibieron dosis dentro de los 3 días posteriores al inicio de los síntomas y –4,6% con un IC del 95% de (-7,4%, -1,8%) en el subconjunto mITT1 de participantes que recibieron dosis >3 días desde el inicio de los síntomas.

Se observaron resultados consistentes en las poblaciones de análisis final por mITT y mITT2. Se incluyó a un total de 1318 participantes en la población de análisis por mITT. Las tasas de acontecimientos fueron 5/671 (0,75%) en el grupo de Paxlovid y 44/647 (6,80%) en el grupo de placebo.

Tabla 7: Progresión de COVID-19 (hospitalización o muerte) hasta el día 28 en adultos sintomáticos con mayor riesgo de progresión a enfermedad grave; conjunto de análisis mITT1

	Paxlovid 300 mg/100 mg	**Placebo**
Número de pacientes	N=977	N=989
Serología Negativa	n=475	n=497
Pacientes con hospitalización o muerte[a] (%) Proporción estimada durante 28 días [IC 95%], % Reducción relativa al placebo estimada (IC del 95%)	8 (1,7%) 1,72 (0,86, 3,40) −9,79 (−12,86; −6,72)	56 (11,3%) 11,50 (8,97, 14,68)
Serología Positiva	n=490	n=479
Pacientes con hospitalización o muerte[a] (%) Proporción estimada durante 28 días [IC 95%], % Reducción relativa al placebo estimada (IC del 95%)	1 (0,2%) 0,20 (0,03, 1,44) -1,5 (-2,70, -0,25)	8 (1,7%) 1,68 (0,84, 3,33)

Abreviaturas: IC=Intervalo de confianza; COVID-19 = enfermedad por coronavirus 2019; mITT1=intención por tratar modificada 1 (todos los participantes asignados al azar a la intervención del estudio, que tomaron al menos 1 dosis de la intervención del estudio, que al inicio del estudio no recibieron ni se esperaba que recibieran tratamiento con anticuerpos monoclonales terapéuticos para el COVID-19, y fueron tratados ≤ 5 días después del inicio de los síntomas de la COVID-19).
La seropositividad se definió si los resultados eran positivos en un inmunoensayo serológico específico para los anticuerpos del huésped contra las proteínas virales S o N.
Se presenta la diferencia entre las proporciones en los 2 grupos de tratamiento y su intervalo de confianza del 95% basado en la aproximación Normal de los datos.

a. hospitalización relacionada con la COVID-19 o muerte por cualquier causa.

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

Análisis post-hoc de subgrupos en participantes con inmunodeficiencia grave
Se ha realizado un análisis post-hoc de subgrupos en participantes con inmunodeficiencia grave (por ejemplo, neoplasias hematológicas malignas activas, trasplante de células madre hematopoyéticas, tratamiento con linfocitos CAR-T o tratamientos de depleción de linfocitos B) a partir del estudio EPIC-IC (C4671034) en participantes con inmunodeficiencia. En los participantes con inmunodeficiencia grave, la mediana del tiempo transcurrido hasta alcanzar un resultado inferior al límite de cuantificación de ARN del SARS-CoV-2 en hisopo nasofaríngeo fue numéricamente mayor en el grupo de tratamiento de 5 días (28 días) en comparación con los grupos de tratamiento de 10 días (13 días) y 15 días (15 días). La proporción de participantes con un resultado positivo en el test rápido de antígenos frente al SARS-CoV-2 y con cualquier síntoma específico de COVID-19 notificado por el propio paciente en la misma visita desde el día 15 hasta el día 44 fue del 35,3% (6 de 17 participantes), el 6,3% (1 de 16 participantes) y el 0% (0 de 16 participantes) en los grupos de tratamiento con nirmatrelvir/ritonavir de 5, 10 y 15 días, respectivamente. La incidencia de rebote de ARN viral observada en los participantes con inmunodeficiencia grave fue del 25% (5 de 20 participantes), 0% (0 de 17 participantes) y 5% (1 de 20 participantes) en los grupos de tratamiento con Paxlovid de 5, 10 y 15 días, respectivamente.

Población pediátrica

Paxlovid se evaluó en un estudio de fase 2/3 sin enmascaramiento y con un solo grupo (EPIC-PEDS, C4671026) en el que se investigaron la seguridad, la tolerabilidad, la farmacocinética y la eficacia en participantes pediátricos no hospitalizados y sintomáticos con COVID-19 confirmado y riesgo de progresar a enfermedad grave. Se dispone de datos de 75 participantes de 6 a menos de 18 años de edad con un peso de al menos 20 kg que recibieron Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir 150 mg/100 mg o 300 mg/100 mg) por vía oral cada 12 horas durante 5 días. Los factores de riesgo más frecuentemente reportados al inicio para la progresión a enfermedad grave fueron la obesidad (49%) y la enfermedad pulmonar crónica (40%).

La eficacia en pacientes pediátricos se basa en una exposición similar a la de los pacientes adultos con COVID-19.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Paxlovid en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la enfermedad por COVID-19 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se ha estudiado la farmacocinética de nirmatrelvir/ritonavir en participantes sanos y en participantes con COVID-19 de leve a moderada.

Ritonavir se administra con nirmatrelvir como potenciador farmacocinético, lo que da lugar a concentraciones sistémicas más altas y una semivida más larga de nirmatrelvir.

Tras la administración de dosis repetidas de nirmatrelvir/ritonavir 75 mg/100 mg, 250 mg/100 mg y 500 mg/100 mg dos veces al día, el aumento de la exposición sistémica en el estado estacionario parece ser menor que la dosis proporcional. Las dosis múltiples durante 10 días alcanzaron el estado estacionario el día 2 con una acumulación de aproximadamente el doble. Las exposiciones sistémicas el día 5 fueron similares a las del día 10 para todas las dosis.

Absorción

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

Después de la administración oral de nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg después de una dosis única, la media geométrica de la $C_{máx}$ y del AUC_{inf} de ritonavir fue de 0,36 µg/ml y de 3,60 µg*h/ml, respectivamente. La mediana del tiempo hasta la $C_{máx}$ ($T_{máx}$) fue de 3,98 horas. La media aritmética de la semivida de eliminación terminal fue de 6,1 horas.

Efecto de los alimentos sobre la absorción oral
La administración con una comida rica en grasas aumentó la exposición de nirmatrelvir (aproximadamente un aumento del 61% en la $C_{máx}$ media y un aumento del 20% en el AUC_{final} media) respecto a la del ayuno después de la administración de 300 mg de nirmatrelvir (2 comprimidos de 150 mg)/100 mg de ritonavir (1 comprimido de 100 mg).

Distribución

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

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

Biotransformación

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

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

Eliminación

La principal vía de eliminación de nirmatrelvir cuando se administró con ritonavir fue la excreción renal del medicamento intacto. Aproximadamente el 49,6% y el 35,3% de la dosis administrada de 300 mg de nirmatrelvir se recuperó en la orina y las heces, respectivamente. Nirmatrelvir fue la entidad predominante relacionada con el fármaco excretada junto con pequeñas cantidades de metabolitos generados en reacciones de hidrólisis. En el plasma, la única entidad cuantificable relacionada con el fármaco fue nirmatrelvir inalterado.

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

Poblaciones específicas

Población pediátrica
La farmacocinética de nirmatrelvir tras la administración de nirmatrelvir/ritonavir 150 mg/100 mg o 300 mg/100 mg dos veces al día se ha evaluado en 68 participantes pediátricos de 6 años de edad y mayores con al menos 20 kg de peso (ver sección 5.1).

Los análisis de farmacocinética poblacional y la simulación basada en modelos demostraron que la farmacocinética de nirmatrelvir/ritonavir en participantes pediátricos a partir de 6 años de edad con al menos 20 kg de peso fue similar a la de los participantes adultos tras tener en cuenta las diferencias de peso (tabla 8), con valores de $C_{máx}$, AUC_{tau} y $C_{mín}$ 1,2, 1,4 y 1,7 veces superiores, respectivamente. Las pautas posológicas recomendadas para pacientes pediátricos en participantes a partir de 6 años de edad con 20 kg de peso como mínimo no produjeron diferencias clínicamente relevantes en la exposición sistémica en comparación con los adultos que recibieron nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg dos veces al día durante 5 días (ver sección 4.2).

Tabla 8: Parámetros farmacocinéticos de nirmatrelvir en el día 5 estimados utilizando la modelización de farmacocinética poblacional tras la administración de las pautas posológicas de nirmatrelvir/ritonavir recomendadas para pacientes pediátricos[b]

Población de pacientes	**Dosis pediátrica**	**$C_{máx}$ (µg/ml)[a]**	**AUC_{tau} (µg*h/ml)[a,c]**	**$C_{mín}$ (µg/ml)[a]**
Participantes pediátricos ≥ 6 años de edad que pesen ≥ 40 kg	300 mg de nirmatrelvir/100 mg de ritonavir dos veces al día durante 5 días	4,31 (2,88, 6,40)	36,3 (22,5, 58,3)	1,62 (0,71, 3,48)
Participantes pediátricos ≥ 6 años de edad que pesen ≥ 20 y < 40 kg	150 mg de nirmatrelvir/100 mg de ritonavir dos veces al día durante 5 días	4,11 (2,76, 6,15)	34,1 (21,0, 55,3)	1,47 (0,61, 3,19)

Abreviaturas: $C_{máx}$ = concentración máxima prevista; $C_{mín}$ = concentración mínima prevista.
a. Datos presentados como media geométrica (percentiles 10 y 90).

b. Los datos presentados se generaron mediante una simulación de modelos de análisis farmacocinéticos poblacionales (adulta fase 1 + pediátrica) de 10 000 sujetos virtuales en cada grupo.
c. AUC_{tau} = área bajo el perfil de concentración plasmática-tiempo prevista desde el momento 0 hasta 12 horas para la administración dos veces al día.

La información es insuficiente para evaluar la exposición a Paxlovid en pacientes pediátricos con un peso inferior a 20 kg.

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

Grupos raciales o étnicos
La exposición sistémica en los participantes japoneses fue numéricamente más baja, aunque sin diferencias clínicamente significativas, en comparación con la de los participantes occidentales.

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

Insuficiencia renal grave, incluyendo los pacientes que requieren hemodiálisis
Se evaluó la farmacocinética de nirmatrelvir en los participantes adultos con COVID-19 leve o moderada y con insuficiencia renal grave (eGFR < 30 ml/min), que requerían hemodiálisis (n=12) o no (n=2), tras la administración de 300 mg/100 mg de nirmatrelvir/ritonavir una vez el día 1, seguida de la administración de 150 mg/100 mg de nirmatrelvir/ritonavir una vez al día los días 2 a 5 hasta un total de 5 dosis.

Durante una sesión de hemodiálisis de 4 horas, aproximadamente el 6,9% de la dosis de nirmatrelvir se eliminó mediante la diálisis. El aclaramiento por hemodiálisis fue de 1,83 l/h.

Las simulaciones basadas en modelos farmacocinéticos poblacionales mostraron que la administración de 300 mg/100 mg de nirmatrelvir/ritonavir una vez el día 1, seguida de la administración de 150 mg/100 mg de nirmatrelvir/ritonavir una vez al día los días 2 a 5 en los participantes adultos con insuficiencia renal grave resultó en exposiciones comparables en el día 1 y en el estado estacionario (AUC_{0-24} y $C_{máx}$) a las observadas en los participantes adultos con una función renal normal que recibieron 300 mg/100 mg de nirmatrelvir/ritonavir dos veces al día durante 5 días.

De acuerdo con los resultados de la simulación basada en modelos de análisis farmacocinéticos poblacionales, la reducción de la dosis para pacientes pediátricos a partir de 6 años de edad con al menos 40 kg de peso e insuficiencia renal debe ser paralela a la recomendada para adultos con el mismo grado de insuficiencia renal.

No se ha determinado la dosis para pacientes pediátricos con insuficiencia renal y un peso inferior a 40 kg.

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

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

Madres en periodo de lactancia

Después de 3 dosis de nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg administradas dos veces al día en 8 mujeres sanas en periodo de lactancia, en condiciones de alimentación con alto contenido de grasas y calorías, tanto nirmatrelvir como ritonavir se excretaron en la leche materna. Las proporciones estimadas de leche a plasma para Cmax y AUC fueron de 0,27 y 0,26, respectivamente para nirmatrelvir y 0,06 y 0,07 respectivamente para ritonavir.

Estudios de interacción realizados con nirmatrelvir/ritonavir

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

Nirmatrelvir no inhibe reversiblemente *in vitro* a CYP2B6, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 o CYP1A2 a concentraciones clínicamente relevantes. Los resultados del estudio *in vitro* mostraron que nirmatrelvir puede ser inductor de CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C9. Se desconoce la relevancia clínica. Basándose en los datos *in vitro*, nirmatrelvir tiene un bajo potencial para inhibir BCRP, MATE1, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3 OCT1 y OCT2. Existe la posibilidad de que nirmatrelvir inhiba MDR1 y OATP1B1 a concentraciones clínicamente relevantes.

El efecto sobre la farmacocinética de nirmatrelvir/ritonavir se evaluó con itraconazol (un inhibidor del CYP3A) y carbamazepina (un inductor del CYP3A). Los cocientes de prueba/referencia de las medias geométricas ajustadas para el AUC_{inf} y la $C_{máx}$ de nirmatrelvir fueron del 44,50% y 56,82%, respectivamente, tras la administración concomitante de nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg con múltiples dosis orales de carbamazepina. Los cocientesde prueba/referencia de las medias geométricas ajustadas para el AUC_t y la $C_{máx}$ de nirmatrelvir fueron del 138,82% y 118,57%, respectivamente, cuando se administró de forma concomitante nirmatrelvir/ritonavir junto con dosis múltiples de itraconazol en comparación con nirmatrelvir/ritonavir administrado solo.

El efecto de nirmatrelvir/ritonavir sobre otros medicamentos se evaluó con midazolam (un sustrato del CYP3A), dabigatrán (un sustrato de la gp-P) y rosuvastatina (sustrato de la OATP1B1). Los cocientesde prueba/referencia de las medias geométricas ajustadas para el AUC_{inf} y la $C_{máx}$ de midazolam fueron del 1430,02% y 368,33%, respectivamente, cuando midazolam se administró de forma concomitante con dosis múltiples de nirmatrelvir/ritonavir en comparación con midazolam administrado solo. Los cocientesde prueba/referencia de las medias geométricas ajustadas para el AUC_{inf} y la $C_{máx}$ de dabigatrán fueron del 194,47% y 233,06%, respectivamente, tras la administración de dabigatrán con dosis múltiples de nirmatrelvir/ritonavir en comparación con la administración de dabigatrán solo. Los cocientes prueba/referencia de las medias geométricas ajustadas para el AUC_{inf} y la C_{max} de rosuvastatina fueron del 131,18% y del 212,44%, respectivamente, tras la administración de rosuvastatina con múltiples dosis de nirmatrelvir/ritonavir en comparación con la administración de rosuvastatina sola.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

Nirmatrelvir

Los estudios de toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad no revelaron ningún riesgo debido a nirmatrelvir. No se observaron efectos adversos en estudios de fertilidad, el desarrollo embriofetal, o en el desarrollo pre y post natal en ratas. Un estudio en conejas preñadas mostró una disminución adversa en el peso corporal fetal, en ausencia de toxicidad materna significativa. Se estimó que la exposición sistémica (AUC_{24}) en conejas a la dosis máxima sin efectos adversos en el peso corporal

fetal era aproximadamente 3 veces mayor que la exposición en humanos a la dosis terapéutica recomendada de Paxlovid.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con nirmatrelvir.

Ritonavir

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

En ratas, se observaron cambios renales que incluyen degeneración tubular, inflamación crónica y proteinuria, y se consideran atribuibles a una enfermedad espontánea específica de la especie. Además, no se observaron anomalías renales clínicamente significativas en los ensayos clínicos.

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Comprimidos recubiertos con película de nirmatrelvir

Núcleo del comprimido
Celulosa microcristalina
Lactosa monohidrato
Croscarmelosa de sodio
Dióxido de silicio coloidal
Fumarato de estearilo y sodio

Recubrimiento
Hidroxipropilmetilcelulosa (E464)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol/polietilenglicol (E1521)
Óxido de hierro rojo (E172)

Comprimidos recubiertos con película de ritonavir

Núcleo del comprimido
Copovidona
Laurato de sorbitán
Sílice coloidal anhidra (E551)

Hidrogenofosfato de calcio
Fumarato de estearilo y sodio

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

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de OPA/Al/PVC.

Envase con 5 blísteres que contienen 4 comprimidos de nirmatrelvir y 2 comprimidos de ritonavir cada uno para las dosis de la mañana y la noche (30 comprimidos en total).

Envase con 1 blíster que contiene 6 comprimidos de nirmatrelvir y 5 comprimidos de ritonavir para el tratamiento completo con la pauta de una dosis diaria (11 comprimidos en total).

Envase con 5 blísteres que contienen 2 comprimidos de nirmatrelvir y 2 comprimidos de ritonavir cada uno para las dosis de la mañana y la noche (un total de 20 comprimidos).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussels
Bélgica

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1625/001
EU/1/22/1625/002

EU/1/22/1625/003

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

Fecha de la primera autorización: 28/01/2022.
Fecha de la última renovación: 28/11/2022.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Alemania

Pfizer Italia S.r.L
Localita Marino del Tronto
63100 Ascoli Piceno
Italia

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
Little Connell
Newbridge
Co. Kildare
W12 HX57
Irlanda

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en el artículo 9 del Reglamento (CE) 507/2006 y, en consecuencia, el titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará los IPSs cada 6 meses.

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.

- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Paxlovid 150 mg + 100 mg comprimidos recubiertos con película
nirmatrelvir + ritonavir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película de color rosa contiene 150 mg de nirmatrelvir
Cada comprimido recubierto con película de color blanco contiene 100 mg de ritonavir

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa.
Para mayor información consulte el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película.

30 comprimidos recubiertos con película (20 comprimidos de nirmatrelvir + 10 comprimidos de ritonavir)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.
Escanee el código QR para obtener información sobre el producto en español.
URL: www.covid19oralrx.com/en

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussels
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1625/001

13. NÚMERO DE LOTE <, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO >

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

paxlovid

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Paxlovid
Comprimido 150 mg nirmatrelvir
Comprimido 100 mg ritonavir

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer (logo)

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PAXLOVID 150 mg + 100 mg comprimidos recubiertos con película
nirmatrelvir + ritonavir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película de color rosa contiene 150 mg de nirmatrelvir
Cada comprimido recubierto con película de color blanco contiene 100 mg de ritonavir

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa.
Para mayor información consulte el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película.

11 comprimidos recubiertos con película (6 comprimidos de nirmatrelvir + 5 comprimidos de ritonavir)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.
Escanee el código QR para obtener información sobre el producto en español.
URL: www.covid19oralrx.com/en

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussels
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1625/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

paxlovid

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PAXLOVID
Comprimido 150 mg nirmatrelvir
Comprimido 100 mg ritonavir

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer (logo)

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Día 1
Dosis Inicial. Tome estos 3 comprimidos juntos.

Días 2-5
Tome estos 2 comprimidos juntos.

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PAXLOVID 150 mg + 100 mg comprimidos recubiertos con película
nirmatrelvir + ritonavir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película de color rosa contiene 150 mg de nirmatrelvir
Cada comprimido recubierto con película de color blanco contiene 100 mg de ritonavir

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa.
Para mayor información consulte el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

20 comprimidos recubiertos con película (10 comprimidos de nirmatrelvir + 10 comprimidos de ritonavir)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.
Escanee el código QR para obtener información sobre el producto en español.
URL: https://www.covid19oralrx.com/en

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussels
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1625/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

paxlovid

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PAXLOVID
Comprimido 150 mg nirmatrelvir
Comprimido 100 mg ritonavir

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer (logo)

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Paxlovid 150 mg + 100 mg comprimidos recubiertos con película
nirmatrelvir + ritonavir

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Paxlovid y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Paxlovid
3. Cómo tomar Paxlovid
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Paxlovid
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Paxlovid y para qué se utiliza

Paxlovid contiene dos principios activos: nirmatrelvir y ritonavir en dos comprimidos diferentes. Paxlovid es un medicamento antiviral que se utiliza para tratar adultos y niños y adolescentes de 6 a 18 años de edad con al menos 20 kg de peso con COVID-19 que no requieren un aporte de oxígeno suplementario y que tienen un riesgo elevado de progresar a enfermedad grave.

La COVID-19 es causada por un virus llamado coronavirus. Este medicamento interrumpe la multiplicación del virus en las células y esto interrumpe la multiplicación del virus en el cuerpo. Esto puede ayudar a su cuerpo a superar la infección por el virus y puede evitar que desarrolle una enfermedad grave.

Debe consultar a un médico si no se siente mejor después de 5 días o si se siente peor.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Paxlovid

No tome Paxlovid
- si es alérgico a nirmatrelvir, ritonavir o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- si está tomando alguno de los siguientes medicamentos. Tomar Paxlovid con estos medicamentos puede causar efectos adversos graves o potencialmente mortales o afectar al funcionamiento de Paxlovid:
  - Alfuzosina (utilizada para tratar los síntomas del aumento del tamaño de la próstata).
  - Ranolazina (utilizada para tratar el dolor de pecho crónico [angina de pecho]).
  - Dronedarona, propafenona, quinidina (utilizados para tratar enfermedades del corazón y corregir latidos cardíacos irregulares).
  - Rifampicina, rifapentina (utilizados para tratar infecciones bacterianas).
  - Apalutamida, enzalutamida, neratinib, venetoclax (utilizados para tratar el cáncer).

- Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona (utilizados para prevenir y controlar las convulsiones).
- Colchicina (utilizada para tratar la gota).
- Terfenadina (utilizada para tratar alergias).
- Cariprazina y lurasidona (utilizadas para tratar la esquizofrenia).
- Pimozida, quetiapina (utilizadas para tratar la esquizofrenia, el trastorno bipolar, la depresión grave y los pensamientos o sentimientos anómalos).
- Silodosina (utilizada para tratar el agrandamiento de la próstata).
- Eplerenona e ivabradina (utilizadas para tratar problemas del corazón y/o de los vasos sanguíneos).
- Dihidroergotamina y ergotamina (utilizadas para tratar las migrañas).
- Ergonovina y metilergonovina (utilizadas para detener el sangrado excesivo que puede producirse después del parto o un aborto).
- Cisaprida (utilizada para aliviar ciertos problemas de estómago).
- Hierba de san Juan (*Hypericum perforatum*) (un remedio a base de hierbas que se utiliza para la depresión y la ansiedad).
- Voclosporina (utilizada para tratar trastornos inmunológicos).
- Lovastatina, simvastatina, lomitapida (utilizadas para reducir el colesterol en sangre).
- Eletriptán (utilizado para tratar las migrañas).
- Lumacaftor/ivacaftor (utilizado para tratar la fibrosis quística).
- Finerenona (utilizada para tratar la enfermedad renal crónica relacionada con la diabetes de tipo 2).
- Naloxegol (utilizado para tratar el estreñimiento inducido por opioides).
- Avanafilo, vardenafilo (utilizados para tratar la disfunción eréctil [también conocida como impotencia]).
- Sildenafilo, tadalafilo (utilizados para tratar la disfunción eréctil [también conocida como impotencia] o la hipertensión arterial pulmonar [presión arterial alta en la arteria pulmonar]).
- Clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, triazolam, midazolam por vía oral (utilizados para aliviar la ansiedad y/o los problemas para dormir).
- Tolvaptán (utilizado para tratar la hiponatremia [niveles bajos de sodio en la sangre]).

Advertencias y precauciones

Reacciones alérgicas
Las reacciones alérgicas, incluidas las reacciones alérgicas graves (conocidas como “anafilaxia”) y las reacciones cutáneas graves (conocidas como “necrólisis epidérmica tóxica” y “síndrome de Stevens-Johnson”), pueden ocurrir en personas que toman este medicamento, incluso después de una sola dosis. Deje de tomar este medicamento y llame a su médico inmediatamente si tiene alguno de los siguientes síntomas de una reacción alérgica:
- dificultad para tragar o respirar;
- hinchazón de la lengua, la boca y la cara;
- opresión en la garganta;
- ronquera;
- picor;
- erupción cutánea;
- piel enrojecida y dolorida;
- ampollas y descamación de la piel;
- ampollas o llagas en la boca o los labios.

Enfermedad hepática
Informe a su médico si tiene o ha tenido una enfermedad del hepática. Se han producido anomalías de las enzimas hepáticas, hepatitis e ictericia en pacientes que reciben ritonavir.

Enfermedad renal
Informe a su médico si tiene o ha tenido una enfermedad renal.

Tensión arterial alta
Informe a su médico si tiene tensión arterial alta. Es posible que su médico necesite comprobar su tensión arterial antes de tomar este medicamento y mientras esté tomando este medicamento. Se han notificado casos de tensión arterial alta en personas que toman este medicamento, sobre todo en personas de edad avanzada.

Riesgo de desarrollo de resistencia al VIH-1
Si tiene una infección por VIH no tratada o no controlada, Paxlovid puede provocar que algunos medicamentos para el VIH no funcionen tan bien en el futuro.

Niños y adolescentes
No administre este medicamento a niños menores de 6 años de edad ni a niños y adolescentes entre 6 y 18 años de edad que pesen menos de 20 kg porque este medicamento no ha sido estudiado en este grupo.

Otros medicamentos y Paxlovid
Hay otros medicamentos que es posible que no puedan ser tomados junto con Paxlovid. Informe a su(s) médico(s) o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento:

- Medicamentos utilizados para tratar el cáncer, como afatinib, abemaciclib, ceritinib, dasatinib, encorafenib, fostamatinib, ibrutinib, ivosidenib, nilotinib, vinblastina y vincristina.
- Medicamentos utilizados para diluir la sangre (anticoagulantes), como warfarina, rivaroxabán, dabigatrán y apixabán.
- Medicamentos utilizados para tratar las convulsiones, como divalproex, lamotrigina y clonazepam.
- Medicamentos utilizados para dejar de fumar, como bupropión.
- Medicamentos utilizados para tratar alergias, como fexofenadina y loratadina.
- Medicamentos utilizados para tratar infecciones fúngicas (antifúngicos), como itraconazol y voriconazol.
- Medicamentos utilizados para tratar las infecciones parasitarias, como albendazol.
- Medicamentos utilizados para tratar el síndrome de Cushing (cuando el cuerpo produce un exceso de cortisol) como los comprimidos de ketoconazol.
- Medicamentos utilizados para tratar la infección por VIH, como efavirenz, maraviroc, raltegravir, zidovudina y bictegravir/emtricitabina/tenofovir.
- Medicamentos utilizados para tratar infecciones (por ejemplo, antibióticos y antimicobacterianos), como atovacuona, claritromicina, eritromicina, ácido fusídico (por vía oral o administrados por vía intravenosa), bedaquilina, rifabutina, delamanid y sulfametoxazol/trimetoprima.
- Medicamentos utilizados para tratar la esquizofrenia y los pensamientos o sentimientos anómalos, como clozapina.
- Medicamentos utilizados para tratar trastornos mentales o del estado de ánimo, como haloperidol, risperidona y tioridazina.
- Medicamentos utilizados para tratar la tensión arterial alta en los vasos sanguíneos que irrigan los pulmones, como bosentán y riociguat.
- Medicamentos utilizados para tratar la tensión arterial alta (hipertensión), como amlodipino, diltiazem, felodipino, lercanidipino, nicardipino, nifedipino y verapamilo.
- Medicamentos utilizados para tratar problemas del corazón y/o de los vasos sanguíneos, como aliskiren, cilostazol, clopidogrel, mavacamten y ticagrelor.
- Medicamentos utilizados para tratar enfermedades del corazón y corregir los latidos cardíacos irregulares, como digoxina, amiodarona, flecainida y disopiramida.
- Medicamentos para tratar la fibrosis quística, como ivacaftor, elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor y tezacaftor/ivacaftor.
- Medicamentos utilizados para tratar la diabetes, como saxagliptina.
- Medicamentos utilizados para tratar la infección por el virus de la hepatitis C, como glecaprevir/pibrentasvir y sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.

- Medicamentos utilizados para reducir el colesterol en sangre, como atorvastatina, fluvastatina, pravastatina y rosuvastatina.
- Medicamentos utilizados para tratar las migrañas, como rimegepant.
- Medicamentos utilizados para tratar la incontinencia urinaria, como darifenacina y solifenacina.
- Medicamentos utilizados para tratar problemas de salud mental, como aripiprazol y brexpiprazol.
- Medicamentos utilizados para deprimir su sistema inmunitario, como ciclosporina, everólimus, sirólimus y tacrólimus.
- Medicamentos utilizados para tratar trastornos autoinmunes, incluida la artritis reumatoide, la artritis psoriásica o la colitis ulcerosa, como tofacitinib y upadacitinib.
- Medicamentos utilizados para tratar el dolor intenso, como morfina, fentanilo, oxicodona, metadona, buprenorfina, otros medicamentos similares a la morfina, petidina y piroxicam.
- Medicamentos utilizados como sedantes, somníferos e inductores del sueño como alprazolam, buspirona y zolpidem.
- Medicamentos utilizados para tratar el trastorno por déficit de atención o un trastorno del sueño llamado narcolepsia, como las anfetaminas.
- Esteroides, incluidos los corticosteroides utilizados para tratar la inflamación, como budesonida, dexametasona, fluticasona, prednisolona y triamcinolona.
- Medicamentos utilizados para tratar el asma y otros problemas relacionados con los pulmones, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), como salmeterol y teofilina.
- Medicamentos utilizados para tratar la depresión, como amitriptilina, fluoxetina, imipramina, nortriptilina, paroxetina y sertralina.
- Medicamentos utilizados como tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea, como levotiroxina.
- Medicamentos utilizados para tratar el agrandamiento de la próstata, como tamsulosina.
- Alguno de los siguientes otros medicamentos específicos:
- Anticonceptivo oral o parche anticonceptivo con etinilestradiol utilizados para prevenir el embarazo.
- Midazolam administrado mediante inyección (utilizado para la sedación [un estado despierto pero muy relajado de calma o somnolencia durante un examen u operación médica] o anestesia).

Muchos medicamentos interaccionan con Paxlovid. Lleve una lista de sus medicamentos para mostrársela a su(s) médico(s) y farmacéutico. No empiece a tomar un nuevo medicamento sin antes consultar con su(s) médico(s). Su(s) médico(s) puede(n) decirle si es seguro tomar Paxlovid con otros medicamentos.

Embarazo y lactancia
Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

No hay suficiente información para garantizar que el uso de Paxlovid sea seguro durante el embarazo. Si está embarazada no se recomienda que use este medicamento a menos que su situación clínica requiera este tratamiento. Se recomienda que se abstenga de la actividad sexual o utilice un método anticonceptivo mientras toma este medicamento y, como precaución, hasta 7 días después de completar el tratamiento. Si está tomando anticonceptivos orales, dado que este medicamento puede reducir la efectividad de este medicamento, se recomienda el uso de preservativo u otro método anticonceptivo no hormonal. Su médico le informará de la duración de este ajuste en las medidas anticonceptivas.

Una pequeña cantidad de Paxlovid pasa a la leche materna. No debe amamantar a su bebé mientras toma este medicamento y, como precaución, hasta 48 horas después de completar el tratamiento.

Conducción y uso de máquinas
Se espera que Paxlovid no tenga influencia sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas.

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

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

3. Cómo tomar Paxlovid

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Paxlovid consta de 2 medicamentos: nirmatrelvir y ritonavir.

El tratamiento dura 5 días.

Trague los comprimidos enteros. No mastique, rompa ni triture los comprimidos. Este medicamento se puede tomar con o sin alimentos.

Dosis recomendada

Adultos

La dosis recomendada es de **2** comprimidos rosas de nirmatrelvir con **1** comprimido blanco de ritonavir, por vía oral, cada 12 horas (por la mañana y por la noche).

Niños y adolescentes de 6 a menos de 18 años de edad

- Peso de entre 20 kg y menos de 40 kg:
  La dosis recomendada es de **1** comprimido rosa de nirmatrelvir con **1** comprimido blanco de ritonavir, por vía oral, cada 12 horas (por la mañana y por la noche).

- Peso de al menos 40 kg:
  La dosis recomendada es de **2** comprimidos rosas de nirmatrelvir con **1** comprimido blanco de ritonavir, por vía oral, cada 12 horas (por la mañana y por la noche).

Si usted o su hijo/a tienen una enfermedad renal, la dosis de Paxlovid se debe reducir. Consulte con su profesional sanitario cuál es la dosis adecuada de Paxlovid.

Enfermedad renal grave
Si tiene una enfermedad renal GRAVE, la dosis recomendada es de **2** comprimidos rosas de nirmatrelvir con **1** comprimido blanco de ritonavir, por vía oral, una vez **el Día 1** y, a continuación, **1** comprimido rosa de nirmatrelvir con **1** comprimido blanco de ritonavir, por vía oral, una vez al día **los Días 2 a 5**.

Si toma más Paxlovid del que debe
Si toma demasiado de este medicamento, llame a su profesional sanitario o acuda al servicio de urgencias del hospital más cercano inmediatamente.

Si olvidó tomar Paxlovid
Si olvida de tomar una dosis de este medicamento y está dentro de las 8 horas siguientes a la hora habitual de toma, tómela en cuanto se acuerde. Si olvida tomar una dosis y han pasado más de 8 horas, omita la dosis olvidada y tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome 2 dosis al mismo tiempo.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Paxlovid
Incluso si se siente mejor, no deje de tomar este medicamento sin consultar a su médico.

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

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Frecuentes: pueden afectar a 1 de cada 10 personas
- Diarrea
- Vómitos
- Náuseas
- Gusto alterado (como sabor metálico, amargo)
- Dolor de cabeza

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas
- Reacciones alérgicas
- Tensión arterial alta
- Dolor abdominal
- Dolor muscular
- Erupción cutánea (también notificado como parte de la reacción alérgica)

Raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas
- Reacción alérgica grave conocida como "anafilaxia" (como hinchazón de la lengua, la boca y la cara, dificultad para tragar o respirar, opresión en la garganta o ronquera)
- Reacciones cutáneas graves conocidas como "necrólisis epidérmica tóxica" y "síndrome de Stevens-Johnson" (como piel enrojecida y dolorida, ampollas y descamación de la piel, ampollas o llagas en la boca o los labios)
- Malestar
- Picor (también notificado como parte de la reacción alérgica)

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Paxlovid

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

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

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Paxlovid

- Los principios activos de este medicamento son nirmatrelvir y ritonavir.
  - Cada comprimido recubierto con película de color rosa de nirmatrelvir contiene 150 mg de nirmatrelvir.
  - Cada comprimido recubierto con película de color blanco de ritonavir contiene 100 mg de ritonavir.
- Los demás componentes del comprimido de nirmatrelvir son celulosa microcristalina, lactosa monohidrato (ver sección 2 “Paxlovid contiene lactosa”), croscarmelosa de sodio, dióxido de silicio coloidal y fumarato de estearilo y sodio (ver sección 2 “Paxlovid contiene sodio”). El recubrimiento contiene hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, macrogol/polietilenglicol y óxido de hierro rojo.
- Los demás componentes del comprimido de ritonavir son copovidona, laurato de sorbitán, sílice coloidal anhidra, hidrogeno fosfato de calcio y fumarato de estearilo y sodio. El recubrimiento contiene hipromelosa, dióxido de titanio, macrogol/polietilenglicol, hidroxipropilcelulosa, talco, sílice coloidal anhidra y polisorbato 80.

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película de 150 mg de nirmatrelvir son de color rosa, de forma ovalada y tienen grabado “PFE” en una cara y “3CL” en la otra.

Los comprimidos recubiertos con película de 100 mg de ritonavir son de color blanco a blanquecino, con forma de cápsula y tienen grabado “H” en una cara y “R9” en la otra.

Los comprimidos recubiertos con película de Paxlovid se presentan en 5 blísteres, uno para cada día, con un total de 30 comprimidos o 20 comprimidos acondicionados en una caja de cartón.

En el envase de 30 comprimidos, cada blíster diario contiene 4 comprimidos de nirmatrelvir (150 mg cada uno) y 2 comprimidos de ritonavir (100 mg cada uno) e indica qué comprimidos deben tomarse por la mañana y por la noche (símbolos del sol y la luna).

En el envase de 20 comprimidos, cada blíster diario contiene 2 comprimidos de nirmatrelvir (150 mg cada uno) y 2 comprimidos de ritonavir (100 mg cada uno) e indica qué comprimidos deben tomarse por la mañana y por la noche (símbolos del sol y la luna).

Paxlovid comprimidos recubiertos con película también está disponible en 1 blíster para 5 días con un total de 11 comprimidos acondicionados en una caja de cartón. El blíster para 5 días contiene 6 comprimidos de nirmatrelvir (150 mg cada uno) y 5 comprimidos de ritonavir (100 mg cada uno) e indica qué comprimidos deben tomarse una vez al día, durante 5 días.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussels
Bélgica

Responsable de la fabricación

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Alemania

Pfizer Italia S.r.L
Localita Marino del Tronto
63100 Ascoli Piceno
Italia

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
Little Connell
Newbridge
Co. Kildare
W12 HX57
Ireland

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

España
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: + 371 670 35 775

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 5 251 4000

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL,
organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Escanee el código con un dispositivo móvil para obtener el prospecto en diferentes idiomas.

URL: www.covid19oralrx.com/en

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.