

HOJA INFORMATIVA PARA PROVEEDORES DE ATENCIÓN MÉDICA: AUTORIZACIÓN PARA EL USO DE EMERGENCIA DE PAXLOVID™

ASPECTOS DESTACADOS DE LA AUTORIZACIÓN PARA EL USO DE EMERGENCIA (EUA)

Estos aspectos destacados de la EUA no incluyen toda la información necesaria para usar PAXLOVID™ según la EUA. Consulte la HOJA INFORMATIVA COMPLETA PARA PROVEEDORES DE ATENCIÓN MÉDICA correspondiente a PAXLOVID.

PAXLOVID (comprimidos de nirmatrelvir; comprimidos de ritonavir), envasados de manera concomitante para uso oral
Fecha autorizada de la EUA original: 12/2021
Fecha autorizada de la EUA revisada: 09/2022

----- CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES -----

Advertencias y precauciones (5.2, 17): se revisaron las reacciones de hipersensibilidad a PAXLOVID, incluida la anafilaxia 09/2022
Reacciones adversas (6.2): se agregaron nuevas reacciones adversas 09/2022
Microbiología (12.4): se agregaron subvariantes ómicron, *in vivo*, y datos de resistencia 09/2022
Interacciones farmacológicas (7.3): se agregaron nuevas interacciones farmacológicas 08/2022
Autorización de uso de emergencia (1): se agregó la guía de prescripción del fármaco 07/2022
Contraindicaciones (4): se agregaron nuevos fármacos contraindicados 06/2022
Microbiología (12.4): se agregó el rebote del ARN viral 06/2022
Presentación/almacenamiento y manipulación (16, 17): se agregó paquete de dosis de 150 mg de nirmatrelvir/100 mg de ritonavir 04/2022
Interacciones farmacológicas (7.3, 12.3): se agregaron nuevas interacciones farmacológicas 04/2022

----- EUA PARA PAXLOVID -----

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. emitió una EUA para el uso de emergencia del medicamento no aprobado PAXLOVID, que incluye nirmatrelvir, un inhibidor de la proteasa principal del SARS-CoV-2 (M^{pro}: también denominada proteasa 3CLpro o nsp5), y ritonavir, un inhibidor de la proteasa del VIH-1 y un inhibidor de CYP3A, para el tratamiento de la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19) de leve a moderada en pacientes adultos y pediátricos (de 12 años o más que pesan al menos 40 kg) con resultados positivos en las pruebas virales directas del coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2), y que tienen un alto riesgo de progresión a COVID-19 grave, incluidas la hospitalización o la muerte.

LIMITACIONES DEL USO AUTORIZADO

- PAXLOVID no está autorizado para el inicio del tratamiento en pacientes que requieran hospitalización debido a COVID-19 grave o crítica.
- PAXLOVID no está autorizado como profilaxis previa o posterior a la exposición para la prevención del COVID-19.
- PAXLOVID no está autorizado para usar durante más de 5 días consecutivos.

PAXLOVID puede ser recetado a un paciente individual por médicos, personal de enfermería registrado de práctica avanzada y asistentes médicos que cuentan con licencia o están autorizados según la ley estatal para recetar fármacos.

PAXLOVID también puede ser recetado a un paciente individual por un farmacéutico con licencia del estado en las siguientes condiciones:

- Si se dispone de información suficiente, como por ejemplo a través del acceso a registros médicos de menos de 12 meses o la consulta con un proveedor de atención médica en una relación establecida entre proveedor y paciente con el paciente individual, para evaluar la función renal y hepática; y

- Si se dispone de información suficiente, por ejemplo, a través del acceso a los registros médicos, el informe por parte del paciente de los antecedentes médicos o la consulta con un proveedor de atención médica en una relación establecida entre proveedor y paciente con el paciente individual, para obtener una lista completa de los medicamentos (recetados y no recetados) que el paciente está tomando para evaluar una posible interacción farmacológica.

El farmacéutico con licencia del estado deberá derivar a un paciente individual para la evaluación clínica (p. ej., telesalud, visita en persona) con un médico, personal de enfermería registrado de práctica avanzada o asistente médico con licencia o autorizado según la ley estatal para recetar fármacos, en cualquiera de las siguientes situaciones:

- No se cuenta con información suficiente para evaluar la función renal y hepática.
- No se cuenta con información suficiente para evaluar una posible interacción farmacológica.
- Es necesario modificar otros medicamentos por una posible interacción farmacológica.
- PAXLOVID no es una opción terapéutica adecuada en función de la Hoja informativa autorizada para proveedores de atención médica o debido a posibles interacciones farmacológicas para las cuales el monitoreo recomendado no sería viable.

PAXLOVID no está aprobado para ningún uso, ni siquiera el tratamiento del COVID-19. (1)

PAXLOVID está autorizado solamente mientras dure la vigencia de la declaración de que existen circunstancias que justifiquen la autorización del uso de emergencia de PAXLOVID en virtud de la Sección 564(b)(1) de la Ley, Título 21 del Código de los Estados Unidos (U.S.C.), párrafo 360bbb-3(b)(1), a menos que se rescinda la autorización o que se la revoque antes.

Consulte la Hoja informativa completa para proveedores de atención médica a fin de conocer la justificación del uso de emergencia de fármacos durante la pandemia de COVID-19, la información sobre las alternativas disponibles y más información sobre el COVID-19.

----- POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN -----

PAXLOVID consiste en comprimidos de nirmatrelvir envasados de manera concomitante con comprimidos de ritonavir. (2.1)

El nirmatrelvir debe administrarse de manera concomitante con el ritonavir. (2.1)

- Inicie el tratamiento con PAXLOVID lo antes posible después del diagnóstico de COVID-19 y en un lapso de 5 días luego de la aparición de los síntomas. (2.1)
- Administre por vía oral con alimentos o sin ellos. (2.1)
- Posología: 300 mg de nirmatrelvir (dos comprimidos de 150 mg) con 100 mg de ritonavir (un comprimido de 100 mg); los tres comprimidos deben tomarse juntos dos veces al día durante 5 días. (2.1)
- **Reducción de la dosis por insuficiencia renal moderada (TFGe ≥ 30 a < 60 ml/min):** 150 mg de nirmatrelvir (un comprimido de 150 mg) con 100 mg de ritonavir (un comprimido de 100 mg); ambos comprimidos deben tomarse juntos dos veces al día durante 5 días. (2.2)
- PAXLOVID no se recomienda en pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe < 30 ml/min). (2.2, 8.6)
- PAXLOVID no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). (2.3, 8.7)

----- FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES -----

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

CONTRAINDICACIONES

- Antecedentes de reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas a los ingredientes activos (nirmatrelvir o ritonavir) o a cualquier otro componente. (4)
- Administración concomitante con fármacos muy dependientes de CYP3A para la depuración y para los cuales las concentraciones elevadas se asocian con reacciones graves y/o potencialmente mortales. (4, 7.3)
- La administración concomitante con inductores potentes de CYP3A en los casos en los que las concentraciones plasmáticas significativamente reducidas del nirmatrelvir o ritonavir pueden asociarse con la posibilidad de pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- El uso concomitante de PAXLOVID y ciertos otros fármacos puede provocar interacciones farmacológicas potencialmente significativas. Consulte la información de prescripción completa antes del tratamiento y durante este para conocer las posibles interacciones farmacológicas. (5.1, 7)
- Reacciones de hipersensibilidad: se han informado anafilaxia y otras reacciones de hipersensibilidad con PAXLOVID. Si se presentan signos y síntomas de una reacción de hipersensibilidad o anafilaxia clínicamente significativas, discontinúe de inmediato PAXLOVID e inicie los medicamentos y/o el tratamiento de apoyo adecuados. (5.2)
- Hepatotoxicidad: se produjeron aumentos de las transaminasas hepáticas, hepatitis clínica e ictericia en pacientes que recibían el ritonavir. (5.3)

- Resistencia al fármaco del VIH-1: el uso de PAXLOVID puede provocar el riesgo de que el VIH-1 desarrolle resistencia a los inhibidores de la proteasa del VIH en personas con infección por VIH-1 sin controlar o sin diagnosticar. (5.4)

REACCIONES ADVERSAS

Los eventos adversos (incidencia ≥ 1 % y ≥ 5 sujetos de diferencia) fueron disgeusia, diarrea, presión arterial alta y mialgia. (6.1)

Usted o la persona designada deben informar todos los EVENTOS ADVERSOS GRAVES o ERRORES CON EL MEDICAMENTO posiblemente relacionados con PAXLOVID (1) presentando el Formulario 3500 de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) [en línea](#), (2) [descargando](#) este formulario y luego enviándolo por correo o por fax, o (3) comunicándose con la FDA al 1-800-FDA-1088 para solicitar este formulario. Además, proporcione una copia de dicho formulario a Pfizer Inc. al siguiente número de fax: 1-866-635-8337. (6.4)

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

La administración concomitante de PAXLOVID puede alterar las concentraciones plasmáticas de otros fármacos, y otros fármacos pueden alterar las concentraciones plasmáticas de PAXLOVID. Considere el potencial de interacciones farmacológicas antes y durante la terapia con PAXLOVID, y revise la medicación concomitante durante la terapia con PAXLOVID. (2.4, 4, 5.1, 7, 12.3)

Consulte la HOJA INFORMATIVA PARA PACIENTES, PADRES Y CUIDADORES.

ÍNDICE*

1	AUTORIZACIÓN DEL USO DE EMERGENCIA	8.1	Embarazo
2	POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN	8.2	Lactancia
2.1	Posología para el uso de emergencia de PAXLOVID	8.3	Mujeres y hombres con capacidad de concebir
2.2	Información de administración de dosis importante en pacientes con insuficiencia renal	8.4	Uso pediátrico
2.3	Uso en pacientes con insuficiencia hepática	8.5	Uso geriátrico
2.4	Interacciones farmacológicas importantes con PAXLOVID	8.6	Deterioro renal
3	FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES	8.7	Insuficiencia hepática
4	CONTRAINDICACIONES	10	SOBREDOSIS
5	ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES	11	DESCRIPCIÓN
5.1	Riesgo de reacciones adversas graves debido a interacciones farmacológicas	12	FARMACOLOGÍA CLÍNICA
5.2	Reacciones de hipersensibilidad	12.1	Mecanismo de acción
5.3	Hepatotoxicidad	12.3	Farmacocinética
5.4	Riesgo de desarrollo de resistencia al VIH-1	12.4	Microbiología
6	REACCIONES ADVERSAS	13	TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA
6.1	Reacciones adversas de los estudios clínicos	13.1	Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad
6.2	Experiencia posterior a la autorización	13.2	Toxicología y/o farmacología en animales
6.4	Informe requerido para eventos adversos graves y errores con el medicamento	14	ESTUDIOS CLÍNICOS
6.5	Otros requisitos de presentación de informes	14.1	Eficacia en sujetos con alto riesgo de progresión a COVID-19 grave
7	INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS	16	PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN
7.1	Potencial de que PAXLOVID afecte a otros fármacos	17	INFORMACIÓN PARA ASESORAMIENTO DEL PACIENTE
7.2	Potencial de otros fármacos de afectar a PAXLOVID	18	INFORMACIÓN DEL FABRICANTE
7.3	Interacciones farmacológicas establecidas y otras potencialmente significativas		
8	USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS		

*No se enumeran las secciones o las subsecciones omitidas de la EUA.

HOJA INFORMATIVA COMPLETA PARA PROVEEDORES DE ATENCIÓN MÉDICA

1 AUTORIZACIÓN DEL USO DE EMERGENCIA

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los EE. UU. emitió una autorización para el uso de emergencia (EUA) del producto no aprobado PAXLOVID para el tratamiento de la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19) de leve a moderada en pacientes adultos y pediátricos (de 12 años o más que pesan al menos 40 kg) con resultados positivos en las pruebas virales directas del coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2) y que tienen un alto riesgo¹ de progresión a COVID-19 grave, incluidas la hospitalización o la muerte.

LIMITACIONES DEL USO AUTORIZADO

- PAXLOVID no está autorizado para el inicio del tratamiento en pacientes que requieran hospitalización debido a COVID-19 grave o crítica [*consulte Posología y administración (2.1)*].²
- PAXLOVID no está autorizado para usar como profilaxis anterior o posterior a la exposición para la prevención del COVID-19.
- PAXLOVID no está autorizado para usar durante más de 5 días consecutivos.

PAXLOVID puede ser recetado a un paciente individual por médicos, personal de enfermería registrado de práctica avanzada y asistentes médicos que cuentan con licencia o están autorizados según la ley estatal para recetar fármacos.

PAXLOVID también puede ser recetado a un paciente individual por un farmacéutico con licencia del estado en las siguientes condiciones:

- Si se dispone de información suficiente, como por ejemplo a través del acceso a registros médicos de menos de 12 meses o la consulta con un proveedor de atención médica en una relación establecida entre proveedor y paciente con el paciente individual, para evaluar la función renal y hepática; y
- Si se dispone de información suficiente, por ejemplo, a través del acceso a los registros médicos, el informe por parte del paciente de los antecedentes médicos o la consulta con un proveedor de atención médica en una relación establecida entre proveedor y paciente con el paciente individual, para obtener una lista completa de los medicamentos (recetados y no recetados) que el paciente está tomando para evaluar una posible interacción farmacológica.

El farmacéutico con licencia del estado deberá derivar a un paciente individual para la evaluación clínica (p. ej., telesalud, visita en persona) con un médico, personal de enfermería registrado de práctica avanzada o asistente médico con licencia o autorizado según la ley estatal para recetar fármacos, en cualquiera de las siguientes situaciones:

- No se cuenta con información suficiente para evaluar la función renal y hepática.
- No se cuenta con información suficiente para evaluar una posible interacción farmacológica.
- Es necesario modificar otros medicamentos por una posible interacción farmacológica.

¹ Para obtener información sobre las afecciones médicas y los factores asociados con un mayor riesgo de progresión al COVID-19 grave, consulte el sitio web de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC): <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html>. Los proveedores de atención médica deben considerar el riesgo-beneficio de cada paciente.

² Los pacientes que requieran hospitalización debido a COVID-19 grave o crítica después de comenzar el tratamiento con PAXLOVID pueden completar el ciclo de tratamiento completo de 5 días a criterio del proveedor de atención médica.

- PAXLOVID no es una opción terapéutica adecuada en función de la Hoja informativa autorizada para proveedores de atención médica o debido a posibles interacciones farmacológicas para las cuales el monitoreo recomendado no sería viable.

PAXLOVID no está aprobado para ningún uso, incluido el tratamiento del COVID-19.

PAXLOVID está autorizado solamente mientras dure la declaración de que existen circunstancias que justifiquen la autorización del uso de emergencia de PAXLOVID en virtud de la Sección 564(b)(1) de la Ley, Título 21 del U.S.C. párrafo 360bbb-3(b)(1), a menos que se rescinda la autorización o que se la revoque antes.

Justificación del uso de emergencia de fármacos durante la pandemia de COVID-19

Actualmente, existe un brote de COVID-19 causado por el SARS-CoV-2, un nuevo coronavirus. El Secretario de Salud y Servicios Humanos (HHS) declaró lo siguiente:

- Desde el 27 de enero de 2020, existe una emergencia de salud pública relacionada con el COVID-19.
- Existen circunstancias que justifican la autorización del uso de emergencia de fármacos y productos biológicos durante la pandemia de COVID-19 (declaración del 27 de marzo de 2020).

Una EUA es una autorización de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. para el uso de emergencia de un producto no aprobado o el uso no aprobado de un producto aprobado (es decir, fármaco, producto biológico o dispositivo) en los Estados Unidos en determinadas circunstancias, que incluyen, entre otras, cuando el Secretario del Departamento de HHS declara que existe una emergencia de salud pública que afecta la seguridad nacional o la salud y la seguridad de los ciudadanos de los Estados Unidos que viven en el extranjero, y que implica agente(s) biológico(s), o una enfermedad o afección que puedan atribuirse a dicho(s) agente(s). Los criterios para emitir una EUA incluyen los siguientes:

- El/los agente(s) biológico(s) puede(n) causar una enfermedad o afección graves o potencialmente mortales.
- En función de la totalidad de la evidencia científica disponible (incluidos los datos de ensayos clínicos adecuados y bien controlados, si están disponibles), es razonable creer que
 - el producto puede ser eficaz para diagnosticar, tratar o prevenir la enfermedad o afección graves o potencialmente mortales; y
 - los beneficios conocidos y potenciales del producto, cuando se usa para diagnosticar, prevenir o tratar dicha enfermedad o afección, superan los riesgos conocidos y potenciales del producto, teniendo en cuenta la amenaza material que presenta(n) el/los agente(s) biológico(s).
- No existe una alternativa adecuada, aprobada y disponible para el producto que permita diagnosticar, prevenir o tratar la enfermedad o afección graves o potencialmente mortales.

Información sobre las alternativas disponibles para el uso autorizado de la EUA

Veklury (remdesivir) está aprobado por la FDA para el tratamiento del COVID-19 en pacientes adultos y pediátricos (de 12 años o más que pesan al menos 40 kg) con resultados positivos en las pruebas virales directas del SARS-CoV-2, que no estén hospitalizados y que tengan COVID-19 de leve a moderado, y que tengan un alto riesgo de progresión a COVID-19 grave, incluidas la

hospitalización o la muerte. Veklury se administra mediante infusión intravenosa durante un tratamiento total de 3 días.

Si bien Veklury es un tratamiento alternativo aprobado para el COVID-19 de leve a moderada en pacientes adultos y pediátricos (de 12 años de edad o más que pesan al menos 40 kg) con resultados positivos en las pruebas virales directas del SARS-CoV-2 y que tienen un alto riesgo de progresión a COVID-19 grave, incluidas la hospitalización o la muerte, la FDA no considera que Veklury sea una alternativa adecuada a PAXLOVID para este uso autorizado porque puede no ser viable o práctico para determinados pacientes (p. ej., requiere una infusión intravenosa diaria durante 3 días).

Hay otros tratamientos actualmente autorizados para el mismo uso que PAXLOVID. Para obtener más información sobre todos los productos autorizados para el tratamiento o la prevención del COVID-19, consulte <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization>.

Para obtener información sobre los estudios clínicos que están probando el uso de PAXLOVID en el COVID-19, consulte www.clinicaltrials.gov.

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Posología para el uso de emergencia de PAXLOVID

PAXLOVID consiste en comprimidos de nirmatrelvir envasados de manera concomitante con comprimidos de ritonavir.

El nirmatrelvir debe administrarse de manera concomitante con el ritonavir. Si no se administra de manera concomitante y correcta el nirmatrelvir con el ritonavir, pueden producirse niveles plasmáticos de nirmatrelvir que sean insuficientes para lograr el efecto terapéutico deseado.

La posología de PAXLOVID es 300 mg de nirmatrelvir (dos comprimidos de 150 mg) con 100 mg de ritonavir (un comprimido de 100 mg); los tres comprimidos deben tomarse juntos dos veces al día por vía oral durante 5 días. *Las recetas deben especificar el número de dosis de cada ingrediente activo dentro de PAXLOVID.* Completar el ciclo de tratamiento entero de 5 días y realizar el aislamiento continuo de acuerdo con las recomendaciones de salud pública es importante para maximizar la depuración del virus y minimizar la transmisión del SARS-CoV-2.

El ciclo de tratamiento de 5 días de PAXLOVID debe iniciarse lo antes posible después de que se haya realizado un diagnóstico de COVID-19 y en un lapso de 5 días luego de la aparición de los síntomas. En caso de que un paciente requiera hospitalización debido a COVID-19 grave o crítica después de comenzar el tratamiento con PAXLOVID, el paciente debe completar el ciclo de tratamiento completo de 5 días según el criterio del proveedor de atención médica.

Si el paciente omite una dosis de PAXLOVID en el lapso de 8 horas luego del momento en que habitualmente se toma, el paciente debe tomarla lo antes posible y reanudar el cronograma de administración de dosis habitual. Si el paciente omite una dosis por más de 8 horas, no debe tomar la dosis omitida y, en su lugar, debe tomar la dosis siguiente a la hora programada habitualmente. El paciente no debe duplicar la dosis para compensar la dosis omitida.

PAXLOVID (comprimidos de nirmatrelvir y ritonavir) puede tomarse con alimentos o sin estos [*consulte Farmacología clínica (12.3)*]. Los comprimidos deben tragarse enteros y no deben masticarse, romperse ni triturarse.

2.2 Información de administración de dosis importante en pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la posología en pacientes con insuficiencia renal leve (TFGe ≥ 60 a < 90 ml/min). En pacientes con insuficiencia renal moderada (TFGe ≥ 30 a < 60 ml/min), la posología de PAXLOVID es 150 mg de nirmatrelvir y 100 mg de ritonavir dos veces al día durante 5 días [*consulte Presentación/almacenamiento y manipulación (16)*]. Las recetas deben especificar el número de dosis de cada ingrediente activo dentro de PAXLOVID. Los proveedores deben asesorar a los pacientes sobre las instrucciones para la administración de dosis renal [*consulte la Información de asesoramiento para el paciente (17)*].

No se recomienda PAXLOVID en pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe < 30 ml/min) hasta que se disponga de más datos; no se ha determinado la posología adecuada para pacientes con insuficiencia renal grave [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.6)* y *Farmacología clínica (12.3)*].

2.3 Uso en pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la posología en pacientes con deficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). No se dispone de datos de farmacocinética ni de seguridad sobre el uso del nirmatrelvir o ritonavir en sujetos con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh); por lo tanto, no se recomienda el uso de PAXLOVID en pacientes con insuficiencia hepática grave [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.7)*].

2.4 Interacciones farmacológicas importantes con PAXLOVID

Consulte otras secciones de la hoja informativa para conocer las interacciones farmacológicas importantes con PAXLOVID. Los fármacos enumerados en la Hoja informativa son una guía y no se consideran una lista exhaustiva de todos los fármacos posibles que pueden interactuar con PAXLOVID. El proveedor de atención médica deberá consultar otros recursos adecuados, como la información de prescripción del fármaco interactuante, para obtener información integral sobre la posología o el monitoreo con el uso concomitante de un inhibidor potente de CYP3A, como ritonavir. Considere el potencial de interacciones farmacológicas antes de la terapia con PAXLOVID y durante esta, y revise los medicamentos concomitantes durante la terapia con PAXLOVID [*consulte Contraindicaciones (4)*, *Advertencias y precauciones (5.1)* e *Interacciones farmacológicas (7)*].

No es necesario ajustar la posología cuando se administra de manera concomitante con otros productos que contienen ritonavir o cobicistat.

Los pacientes que reciben regímenes de ritonavir o cobicistat contra el VIH o el VHC deben continuar su tratamiento según lo indicado.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

PAXLOVID consiste en comprimidos de nirmatrelvir envasados de manera concomitante con comprimidos de ritonavir.

- El nirmatrelvir se suministra en comprimidos recubiertos ovalados, rosados, de liberación inmediata, que tienen grabado “PFE” de un lado y “3CL” del otro. Cada comprimido contiene 150 mg de nirmatrelvir.
- El ritonavir se suministra como comprimidos recubiertos de color blanco o blanco a blanquecino, identificados exclusivamente por el color, la forma y el grabado en relieve [*consulte Presentación/almacenamiento y manipulación (16)*]. Cada comprimido contiene 100 mg de ritonavir.

4 CONTRAINDICACIONES

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

Los fármacos enumerados en esta sección son una guía y no se consideran una lista exhaustiva de todos los fármacos posibles que pueden interactuar con PAXLOVID. El proveedor de atención médica deberá consultar otros recursos adecuados, como la información de prescripción del fármaco interactuante, para obtener información integral sobre la posología o el monitoreo con el uso concomitante de un inhibidor potente de CYP3A, como ritonavir.

PAXLOVID está contraindicado con fármacos que son muy dependientes de CYP3A para la depuración y para los cuales las concentraciones elevadas están asociadas con reacciones graves y/o potencialmente mortales [*consulte Interacciones farmacológicas (7.3)*]:

- Antagonista del adrenergico alfa₁: alfuzosina
- Antianginoso: ranolazina
- Antiarrítmicos: amiodarona, dronedarona, flecainida, propafenona, quinidina
- Antigota: colchicina
- Antipsicóticos: lurasidona, pimozida
- Agentes contra la hiperplasia prostática benigna: silodosina
- Agentes cardiovasculares: eplerenona, ivabradina
- Derivados del cornezuelo de centeno: dihidroergotamina, ergotamina, metilergonovina
- Inhibidores de la HMG-CoA reductasa: lovastatina, simvastatina
- Inmunosupresores: voclosporina
- Inhibidor de la proteína de transferencia de triglicéridos microsómicos: lomitapida
- Medicamentos para la migraña: eletriptán, ubrogepant
- Antagonistas del receptor de mineralocorticoides: finerenona
- Antagonistas opioides: naloxegol
- Inhibidor de la PDE5: sildenafil (Revatio®) cuando se usa para tratar la hipertensión arterial pulmonar (HAP)
- Sedante/hipnóticos: triazolam, midazolam oral
- Agonista del receptor de serotonina 1A/antagonista del receptor de serotonina 2A: flibanserina
- Antagonistas del receptor de la vasopresina: tolvaptán

PAXLOVID está contraindicado con fármacos que sean inductores potentes de CYP3A en los casos en los que concentraciones plasmáticas significativamente reducidas del nirmatrelvir o ritonavir pueden asociarse con la posibilidad de pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia. PAXLOVID no puede iniciarse inmediatamente después de interrumpir cualquiera de los siguientes medicamentos debido a la demora en la compensación del inductor de CYP3A que se interrumpió recientemente [*consulte Interacciones farmacológicas (7.3)*]:

- Fármacos contra el cáncer: apalutamida
- Anticonvulsivos: carbamazepina, fenobarbital, primidona, fenitoína
- Potenciadores del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística: lumacaftor/ivacaftor
- Antimicobacterianos: rifampicina
- Productos a base de hierbas: hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Se dispone de datos clínicos limitados de PAXLOVID. Pueden presentarse eventos adversos graves e inesperados que no se hayan informado previamente con el uso de PAXLOVID.

5.1 Riesgo de reacciones adversas graves debido a interacciones farmacológicas

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

El inicio de medicamentos que inhiben o inducen CYP3A puede aumentar o disminuir las concentraciones de PAXLOVID, respectivamente.

Estas interacciones pueden provocar lo siguiente:

- Reacciones adversas clínicamente significativas, que posiblemente deriven en eventos graves, potencialmente mortales o mortales debido a las mayores exposiciones a los medicamentos concomitantes.
- Reacciones adversas clínicamente significativas a causa de exposiciones mayores de PAXLOVID.
- Pérdida del efecto terapéutico de PAXLOVID y posible desarrollo de resistencia viral.

Consulte la Tabla 1 para conocer las interacciones farmacológicas clínicamente significativas, incluidos los fármacos contraindicados. Los fármacos enumerados en la Tabla 1 son una guía y no se consideran una lista exhaustiva de todos los fármacos posibles que pueden interactuar con PAXLOVID. Considere el potencial de interacciones farmacológicas antes de la terapia con PAXLOVID y durante dicha terapia; revise los medicamentos concomitantes durante la terapia con PAXLOVID y controle las reacciones adversas asociadas con los medicamentos concomitantes [*consulte Contraindicaciones (4) e Interacciones farmacológicas (7)*].

5.2 Reacciones de hipersensibilidad

Se han informado anafilaxia y otras reacciones de hipersensibilidad con PAXLOVID [consulte *Reacciones adversas (6.2)*]. Se han informado casos de necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson con ritonavir, un componente de PAXLOVID (consulte la información de prescripción de NORVIR). Si se presentan signos y síntomas de una reacción de hipersensibilidad o anafilaxia clínicamente significativas, discontinúe de inmediato PAXLOVID e inicie los medicamentos y/o el tratamiento de apoyo adecuados.

5.3 Hepatotoxicidad

se produjeron aumentos de las transaminasas hepáticas, hepatitis clínica e ictericia en pacientes que recibían el ritonavir. Por lo tanto, debe tenerse precaución al administrar PAXLOVID a pacientes con enfermedades hepáticas preexistentes, anomalías de las enzimas hepáticas o hepatitis.

5.4 Riesgo de desarrollo de resistencia al VIH-1

Dado que el nirmatrelvir se administra de manera concomitante con el ritonavir, puede existir el riesgo de que el VIH-1 desarrolle resistencia a los inhibidores de la proteasa del VIH en personas con infección por VIH-1 sin controlar o sin diagnosticar [consulte *Posología y administración (2.4)*, *Contraindicaciones (4)* e *Interacciones farmacológicas (7)*].

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Reacciones adversas de los estudios clínicos

Se han observado las siguientes reacciones adversas en los estudios clínicos de PAXLOVID que respaldaron la EUA. Las tasas de reacciones adversas observadas en estos estudios clínicos no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco, y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica. Otros eventos adversos asociados con PAXLOVID pueden volverse evidentes con un uso más generalizado.

La seguridad de PAXLOVID se basa en los datos del estudio C4671005 (EPIC-HR), un ensayo de fase 2/3, aleatorizado, controlado con placebo en sujetos adultos no hospitalizados, con un diagnóstico confirmado por laboratorio de infección por SARS-CoV-2 [consulte *Estudios clínicos (14.1)*]. Un total de 2,224 sujetos adultos sintomáticos de 18 años o más que tienen un alto riesgo de sufrir COVID-19 grave recibieron al menos una dosis de PAXLOVID (n = 1,109) o placebo (n = 1,115). Los eventos adversos fueron los que se informaron mientras los sujetos recibían el medicamento del estudio y hasta el día 34 después de iniciar el tratamiento del estudio. PAXLOVID (300 mg de nirmatrelvir [dos comprimidos de 150 mg] con 100 mg de ritonavir) o placebo equivalente debían tomarse dos veces al día durante 5 días.

Los eventos adversos (de todos los grados, independientemente de la causalidad) en el grupo con PAXLOVID (≥ 1 %) que se produjeron con más frecuencia (≥ 5 sujetos de diferencia) que en el grupo con placebo fueron disgeusia (6 % y <1 %, respectivamente), diarrea (3 % y 2 %), presión arterial alta (1 % y <1 %) y mialgia (1 % y <1 %).

Las proporciones de sujetos que interrumpieron el tratamiento debido a un evento adverso fueron del 2 % en el grupo con PAXLOVID y del 4 % en el grupo de placebo.

6.2 Experiencia posterior a la autorización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la autorización de PAXLOVID. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos del sistema inmunitario: Anafilaxia, reacciones de hipersensibilidad [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*].

Trastornos gastrointestinales: Dolor abdominal, náuseas

Trastornos generales y afecciones en los lugares de administración: Malestar

6.4 Informe requerido para eventos adversos graves y errores con el medicamento

El proveedor de atención médica que receta y/o la persona designada por el proveedor son responsables del informe obligatorio de todos los eventos adversos graves* y los errores con el medicamento posiblemente relacionados con PAXLOVID en un lapso de 7 días calendario desde que el proveedor de atención médica toma conocimiento del evento, utilizando el Formulario 3500 de la FDA (para obtener información sobre cómo acceder a este formulario, consulte a continuación). La FDA requiere que dichos informes, utilizando el Formulario 3500 de la FDA, incluyan lo siguiente:

- Características demográficas e iniciales del paciente (p. ej., identificador del paciente, edad o fecha de nacimiento, sexo, peso, origen étnico y raza).
- La declaración “Uso de PAXLOVID contra el COVID-19 según la autorización del uso de emergencia (EUA)” debajo del encabezado “**Describir evento, problema o uso del producto/error con el medicamento**”.
- Información sobre el evento adverso grave o el error con el medicamento (p. ej., signos y síntomas, datos de análisis/laboratorio, complicaciones, momento del inicio del fármaco en relación con la aparición del evento, duración del evento, tratamientos requeridos para mitigar el evento, prueba de mejoría/desaparición del evento después de interrumpir o reducir la posología, evidencia de reaparición del evento después de la reintroducción, resultados clínicos).
- Afecciones médicas preexistentes del paciente y uso de productos concomitantes.
- Información sobre el producto (p. ej., posología, vía de administración, número del código de fármaco nacional [NDC]).

Envíe los informes de eventos adversos y errores con el medicamento, utilizando el formulario 3500, a MedWatch de la FDA usando uno de los siguientes métodos:

- Completar y enviar el informe en línea: <https://www.fda.gov/medwatch/report.htm>
- Completar y enviar un Formulario 3500 de la FDA con franqueo pagado (<https://www.fda.gov/media/76299/download>) y devolverlo mediante lo siguiente:
 - Por correo a MedWatch, 5600 Fishers Lane, Rockville, MD 20852-9787, o
 - Por fax al 1-800-FDA-0178.
- Llame al 1-800-FDA-1088 para solicitar un formulario de informe.

Además, se ruega proporcionar una copia de todos los formularios MedWatch de la FDA al siguiente:

Sitio web	Número de fax	Número de teléfono
www.pfizersafetyreporting.com	1-866-635-8337	1-800-438-1985

El proveedor de atención médica que receta y/o la persona designada por el proveedor son responsables de las respuestas obligatorias a las solicitudes de información de la FDA sobre eventos adversos y errores con el medicamento después de la recepción de PAXLOVID.

*Los eventos adversos graves se definen del siguiente modo:

- Muerte.
- Un evento adverso potencialmente mortal.
- La hospitalización del paciente o la prolongación de una hospitalización existente.
- Una incapacidad persistente o significativa, o una alteración sustancial de la capacidad para desempeñar las funciones normales de la vida.
- Un defecto congénito/defecto de nacimiento.
- Otro evento médico importante, que puede requerir una intervención médica o quirúrgica para prevenir la muerte, un evento potencialmente mortal, una hospitalización, una discapacidad o un defecto congénito.

6.5 Otros requisitos de presentación de informes

Los centros y proveedores de atención médica brindarán la información terapéutica y los datos de utilización según lo indicado por el Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EE. UU.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Potencial de que PAXLOVID afecte a otros fármacos

PAXLOVID (nirmatrelvir envasado de manera concomitante con ritonavir) es un inhibidor de CYP3A y puede aumentar las concentraciones plasmáticas de fármacos que son metabolizados principalmente por CYP3A. Está contraindicada la administración concomitante de PAXLOVID con fármacos muy dependientes de CYP3A para la depuración y para los cuales las concentraciones plasmáticas elevadas se asocian con eventos graves y/o potencialmente mortales [consulte *Contraindicaciones (4)* y *Tabla 1*]. La administración concomitante con otros sustratos de CYP3A puede requerir un ajuste de la dosis o monitoreo adicional como se muestra en la Tabla 1.

7.2 Potencial de otros fármacos de afectar a PAXLOVID

El nirmatrelvir y el ritonavir son sustratos de CYP3A; por lo tanto, los fármacos que inducen CYP3A pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de nirmatrelvir y ritonavir, y reducir el efecto terapéutico de PAXLOVID.

7.3 Interacciones farmacológicas establecidas y otras potencialmente significativas

En la Tabla 1 se presenta una lista de las interacciones farmacológicas clínicamente significativas, incluidos los fármacos contraindicados [consulte *Contraindicaciones (4)*]. Los fármacos enumerados en la Tabla 1 son una guía y no se consideran una lista exhaustiva de todos los fármacos posibles que pueden interactuar con PAXLOVID. El proveedor de atención médica deberá consultar otros

recursos adecuados, como la información de prescripción del fármaco interactuante, para obtener información integral sobre la posología o el monitoreo con el uso concomitante de un inhibidor potente de CYP3A, como ritonavir.

Tabla 1: Interacciones farmacológicas establecidas y otras potencialmente significativas

Clase de fármaco	Fármacos dentro de la clase	Efecto sobre la concentración	Comentarios clínicos
Antagonista de los receptores adrenérgicos alfa 1	alfuzosina	↑ alfuzosina	Administración concomitante contraindicada debido a posible hipotensión [<i>consulte Contraindicaciones (4)</i>].
Antagonista de los receptores adrenérgicos alfa 1	tamsulosina	↑ tamsulosina	Evite el uso concomitante con PAXLOVID.
Antianginoso	ranolazina	↑ ranolazina	La administración concomitante está contraindicada debido al potencial de reacciones graves y/o potencialmente mortales [<i>consulte Contraindicaciones (4)</i>].
Antiarrítmicos	amiodarona, dronedarona, flecainida, propafenona, quinidina	↑ antiarrítmico	La administración concomitante está contraindicada debido al potencial de arritmias cardíacas [<i>consulte Contraindicaciones (4)</i>].
Antiarrítmicos	lidocaína (sistémica), disopiramida	↑ antiarrítmico	Se requiere precaución, y se recomienda monitorear la concentración terapéutica en el caso de los antiarrítmicos, si está disponible.
Fármacos antineoplásicos	apalutamida	↓ nirmatrelvir/ritonavir	La administración concomitante está contraindicada debido a la posible pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia [<i>consulte Contraindicaciones (4)</i>].
Fármacos antineoplásicos	abemaciclib, ceritinib, dasatinib, encorafenib, ibrutinib, ivosidenib, neratinib, nilotinib, venetoclax, vinblastina, vincristina	↑ fármaco anticanceroso	Evite la administración concomitante de encorafenib o ivosidenib debido al posible riesgo de eventos adversos graves, como prolongación del intervalo QT. Evite el uso de neratinib, venetoclax o ibrutinib. La administración concomitante de vincristina y vinblastina puede provocar efectos secundarios hematológicos o gastrointestinales significativos. Para obtener más información, consulte la etiqueta del producto individual para el fármaco anticanceroso.

Tabla 1: Interacciones farmacológicas establecidas y otras potencialmente significativas

Clase de fármaco	Fármacos dentro de la clase	Efecto sobre la concentración	Comentarios clínicos
Anticoagulantes	warfarina rivaroxabán dabigatrán ^a apixabán	↑↓ warfarina ↑ rivaroxabán ↑ dabigatrán ↑ apixabán	<p>Monitoree atentamente el índice internacional normalizado (INR) si es necesaria la administración concomitante con warfarina.</p> <p>Aumento del riesgo de sangrado con rivaroxabán. Evite el uso concomitante.</p> <p>Aumento del riesgo de sangrado con dabigatrán. Según la indicación de dabigatrán y la función renal, reduzca la dosis de dabigatrán o evite el uso concomitante. Consulte la etiqueta del producto de dabigatrán para obtener más información.</p> <p>La combinación de gp-P e inhibidores potentes de CYP3A4 aumenta los niveles de apixabán en sangre y aumenta el riesgo de sangrado. Las recomendaciones de dosificación para la administración concomitante de apixabán con PAXLOVID dependen de la dosis de apixabán. Consulte la etiqueta del producto de apixabán para obtener más información.</p>
Anticonvulsivos	carbamazepina ^a , fenobarbital, primidona, fenitoína	↓ nirmatrelvir/ritonavir	La administración concomitante está contraindicada debido a la posible pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia [<i>consulte Contraindicaciones (4)</i>].
Anticonvulsivos	clonazepam	↑ anticonvulsivos	Es posible que se necesite una disminución de la dosis de clonazepam cuando se administra de manera concomitante con PAXLOVID y se recomienda un monitoreo clínico.

Tabla 1: Interacciones farmacológicas establecidas y otras potencialmente significativas

Clase de fármaco	Fármacos dentro de la clase	Efecto sobre la concentración	Comentarios clínicos
Antidepresivos	bupropión trazodona	↓ bupropión y metabolito activo hidroxibupropión ↑ trazodona	Monitoree la existencia de una respuesta clínica adecuada al bupropión. Se han observado reacciones adversas de náuseas, mareos, hipotensión y síncope después de la administración concomitante de trazodona y ritonavir. Se debe considerar una dosis más baja de trazodona. Consulte la etiqueta del producto trazodona para obtener más información.
Antimicóticos	voriconazol, ketoconazol, sulfato de isavuconazonio, itraconazol ^a	↓ voriconazol ↑ ketoconazol ↑ sulfato de isavuconazonio ↑ itraconazol ↑ nirmatrelvir/ritonavir	Evite el uso concomitante de voriconazol. Consulte las etiquetas de los productos ketoconazol, sulfato de isavuconazonio e itraconazol para obtener más información.
Antigota	colchicina	↑ colchicina	La administración concomitante está contraindicada debido al potencial de reacciones graves y/o potencialmente mortales en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática [<i>consulte Contraindicaciones (4)</i>].
Inhibidores de la proteasa anti-VIH	atazanavir, darunavir, tipranavir	↑ inhibidor de la proteasa	Para obtener más información, consulte la información de prescripción de los respectivos inhibidores de la proteasa. Los pacientes que reciben regímenes para tratar el VIH que contienen ritonavir o cobicistat deben continuar su tratamiento según se indique. Monitoree para detectar aumento de los eventos adversos a causa del PAXLOVID o los inhibidores de la proteasa [<i>consulte Posología y administración (2.4)</i>].
Anti-VIH	efavirenz, maraviroc, nevirapina, zidovudina, bictegravir/emtricitabina/tenofovir	↑ efavirenz ↑ maraviroc ↑ nevirapina ↓ zidovudina ↑ bictegravir ↔ emtricitabina ↑ tenofovir	Para obtener más información, consulte la información de prescripción de los respectivos fármacos contra el VIH.

Tabla 1: Interacciones farmacológicas establecidas y otras potencialmente significativas

Clase de fármaco	Fármacos dentro de la clase	Efecto sobre la concentración	Comentarios clínicos
Antiinfecciosos	claritromicina, eritromicina	↑ claritromicina ↑ eritromicina	Consulte la información de prescripción respectiva para conocer el ajuste de la dosis de los antiinfecciosos.
Antimicobacteriano	rifampicina	↓ nirmatrelvir/ritonavir	La administración concomitante está contraindicada debido a la posible pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia. Se deben considerar fármacos antimicobacterianos alternativos, como la rifabutina [<i>consulte Contraindicaciones (4)</i>].
Antimicobacteriano	bedaquilina rifabutina rifapentina	↑ bedaquilina ↑ rifabutina ↓ nirmatrelvir/ritonavir	Consulte la etiqueta del producto bedaquilina para obtener más información. Consulte la etiqueta del producto rifabutina para obtener más información sobre la reducción de la dosis de rifabutina. Evite el uso concomitante con PAXLOVID.
Antipsicóticos	lurasidona, pimozida	↑ lurasidona ↑ pimozida	La administración concomitante está contraindicada debido a reacciones graves y/o potencialmente mortales, como arritmias cardíacas [<i>consulte Contraindicaciones (4)</i>].
Antipsicóticos	quetiapina clozapina	↑ quetiapina ↑ clozapina	Si es necesaria la administración concomitante, reduzca la dosis de quetiapina y monitoree las reacciones adversas asociadas a la quetiapina. Consulte la información de prescripción de la quetiapina para ver las recomendaciones. Si es necesaria la administración concomitante, considere reducir la dosis de clozapina y monitorear las reacciones adversas.
Agentes contra la hiperplasia prostática benigna	silodosina	↑ silodosina	Administración concomitante contraindicada debido a posible hipotensión postural [<i>consulte Contraindicaciones (4)</i>].

Tabla 1: Interacciones farmacológicas establecidas y otras potencialmente significativas

Clase de fármaco	Fármacos dentro de la clase	Efecto sobre la concentración	Comentarios clínicos
Bloqueadores de los canales de calcio	amlodipino, diltiazem, felodipina, nicardipino, nifedipina	↑ bloqueador de los canales de calcio	Se requiere precaución, y se recomienda monitorear a los pacientes. Puede ser necesaria una disminución de la dosis para estos fármacos cuando se administran de manera concomitante con PAXLOVID. Si se administra de manera concomitante, consulte la etiqueta individual del producto para obtener más información sobre el bloqueador de los canales de calcio.
Glucósidos cardíacos	digoxina	↑ digoxina	Se debe tener precaución al administrar PAXLOVID de manera concomitante con digoxina y realizar un monitoreo adecuado de los niveles de digoxina en suero. Consulte la etiqueta del producto de digoxina para obtener más información.
Agentes cardiovasculares	eplerenona ivabradina	↑ eplerenona ↑ ivabradina	La administración concomitante con eplerenona está contraindicada debido a posible hipercalemia [<i>consulte Contraindicaciones (4)</i>]. La administración concomitante con ivabradina está contraindicada debido a posible bradicardia o alteraciones de la conducción [<i>consulte Contraindicaciones (4)</i>].
Agentes cardiovasculares	aliskireno, ticagrelor, vorapaxar clopidogrel cilostazol	↑ aliskireno ↑ ticagrelor ↑ vorapaxar ↓ metabolito activo de clopidogrel ↑ cilostazol	Evite el uso concomitante con PAXLOVID. Se recomienda ajustar la dosis de cilostazol. Consulte la etiqueta del producto de cilostazol para obtener más información.

Tabla 1: Interacciones farmacológicas establecidas y otras potencialmente significativas

Clase de fármaco	Fármacos dentro de la clase	Efecto sobre la concentración	Comentarios clínicos
Corticoesteroides metabolizados principalmente por CYP3A	betametasona, budesonida, ciclesonida, dexametasona, fluticasona, metilprednisolona, mometasona, triamcinolona	↑ corticoesteroides	La administración concomitante con corticoesteroides (todas las vías de administración) de los cuales las exposiciones aumentan significativamente con los inhibidores potentes de CYP3A puede aumentar el riesgo de síndrome de Cushing y supresión suprarrenal. Sin embargo, el riesgo de síndrome de Cushing y supresión suprarrenal asociados con el uso a corto plazo de un inhibidor potente de CYP3A4 es bajo. Deben considerarse corticoesteroides alternativos, incluidos beclometasona, prednisona y prednisolona.
Potenciadores del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística	lumacaftor/ivacaftor	↓ nirmatrelvir/ritonavir	La administración concomitante está contraindicada debido a la posible pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia [<i>consulte Contraindicaciones (4)</i>].
Potenciadores del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística	ivacaftor elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor tezacaftor/ivacaftor	↑ ivacaftor ↑ elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor ↑ tezacaftor/ivacaftor	Reduzca la dosis cuando se administra conjuntamente con PAXLOVID. Consulte las etiquetas individuales del producto para obtener más información.
Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP4)	saxagliptina	↑ saxagliptina	Se recomienda ajustar la dosis de saxagliptina. Consulte la etiqueta del producto de saxagliptina para obtener más información.
Antagonistas del receptor de endotelina	bosentán	↑ bosentán	Discontinuar el uso de bosentán al menos 36 horas antes de iniciar PAXLOVID. Consulte la etiqueta del producto de bosentán para obtener más información.
Derivados del cornezuelo del centeno	dihidroergotamina, ergotamina, metilergonovina	↑ dihidroergotamina ↑ ergotamina ↑ metilergonovina	La administración concomitante está contraindicada debido al potencial de toxicidad aguda del cornezuelo del centeno caracterizada por vasoespasmo e isquemia de las extremidades y otros tejidos, incluido el sistema nervioso central [<i>consulte Contraindicaciones (4)</i>].

Tabla 1: Interacciones farmacológicas establecidas y otras potencialmente significativas

Clase de fármaco	Fármacos dentro de la clase	Efecto sobre la concentración	Comentarios clínicos
Antivíricos de acción directa contra la hepatitis C	elbasvir/grazoprevir, glecaprevir/pibrentasvir ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	↑ antiviral	El aumento de las concentraciones de grazoprevir puede provocar elevaciones de la ALT. Evite el uso concomitante de glecaprevir/pibrentasvir con PAXLOVID. Consulte la etiqueta de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir para obtener más información. Consulte la etiqueta del producto de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir para obtener más información. Los pacientes que reciben regímenes que contienen ritonavir para tratar el VHC deben continuar su tratamiento según se indique. Monitoree para detectar aumento de los eventos adversos a causa de los fármacos contra el VHC o PAXLOVID con el uso concomitante [ver Posología y administración (2.4)].
Productos a base de hierbas	hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	↓ nirmatrelvir/ritonavir	La administración concomitante está contraindicada debido a la posible pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia [consulte <i>Contraindicaciones (4)</i>].
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	lovastatina, simvastatina	↑ lovastatina ↑ simvastatina	La administración concomitante está contraindicada debido al potencial de miopatía, incluida la rabiomiólisis [consulte <i>Contraindicaciones (4)</i>]. Discontinúe el uso de lovastatina y simvastatina al menos 12 horas antes de iniciar PAXLOVID, durante los 5 días de tratamiento con PAXLOVID y durante 5 días después de completar el tratamiento con PAXLOVID.

Tabla 1: Interacciones farmacológicas establecidas y otras potencialmente significativas

Clase de fármaco	Fármacos dentro de la clase	Efecto sobre la concentración	Comentarios clínicos
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	atorvastatina, rosuvastatina	↑ atorvastatina ↑ rosuvastatina	Considere la interrupción temporal de atorvastatina y rosuvastatina durante el tratamiento con PAXLOVID. No es necesario suspender la atorvastatina ni la rosuvastatina antes o después de completar el tratamiento con PAXLOVID.
Anticonceptivo hormonal	etinilestradiol	↓ etinilestradiol	Se debe considerar un método anticonceptivo no hormonal adicional durante los 5 días de tratamiento con PAXLOVID y hasta un ciclo menstrual después de interrumpir PAXLOVID.
Inmunodepresores	voclosporina	↑ voclosporina	La administración concomitante está contraindicada debido a posible nefrotoxicidad aguda y/o crónica [consulte <i>Contraindicaciones (4)</i>].
Inmunodepresores	ciclosporina, tacrolimus,	↑ ciclosporina ↑ tacrolimus	Evite el uso de PAXLOVID cuando no sea factible el monitoreo estricto de las concentraciones de los inmunodepresores. Si se administra concomitantemente, se recomienda ajustar la dosis del inmunosupresor y monitorear las concentraciones del inmunosupresor y las reacciones adversas asociadas con el inmunosupresor. Consulte la etiqueta del producto inmunosupresor individual para obtener más información y realice una consulta con el especialista en terapia inmunosupresora del paciente.
	everolimus, sirolimus	↑ everolimus ↑ sirolimus	Evite el uso concomitante de everolimus y sirolimus y PAXLOVID.
Inhibidores de la quinasa de Janus (JAK)	tofacitinib, upadacitinib	↑ tofacitinib	Se recomienda ajustar la dosis de tofacitinib. Consulte la etiqueta del producto de tofacitinib para obtener más información.
		↑ upadacitinib	Las recomendaciones de dosificación para la administración concomitante de upadacitinib con PAXLOVID dependen de la indicación de upadacitinib. Consulte la etiqueta del producto de upadacitinib para obtener más información.

Tabla 1: Interacciones farmacológicas establecidas y otras potencialmente significativas

Clase de fármaco	Fármacos dentro de la clase	Efecto sobre la concentración	Comentarios clínicos
Agonista de los receptores adrenérgicos beta de acción prolongada	salmeterol	↑ salmeterol	Evite el uso concomitante con PAXLOVID. La combinación puede provocar un mayor riesgo de eventos adversos cardiovasculares asociados con salmeterol, incluso prolongación del intervalo QT, palpitaciones y taquicardia sinusal.
Inhibidor de la proteína de transferencia de triglicéridos microsómicos (MTTP)	lomitapida	↑ lomitapida	La administración concomitante está contraindicada debido a posible hepatotoxicidad y reacciones adversas gastrointestinales [<i>consulte Contraindicaciones (4)</i>].
Medicamentos para la migraña	eletriptán ubrogepant	↑ eletriptán ↑ ubrogepant	La administración concomitante de eletriptán en el plazo de, al menos, 72 horas de PAXLOVID está contraindicada debido a posibles reacciones adversas graves, incluidos eventos cardiovasculares y cerebrovasculares [<i>consulte Contraindicaciones (4)</i>]. La administración concomitante de ubrogepant con PAXLOVID está contraindicada debido a posibles reacciones adversas graves [<i>consulte Contraindicaciones (4)</i>].
Medicamentos para la migraña	rimegepant	↑ rimegepant	Evite el uso concomitante con PAXLOVID.
Antagonistas del receptor de mineralocorticoides	finerenona	↑ finerenona	La administración concomitante está contraindicada debido a posibles reacciones adversas graves, incluidas hipercalemia, hipotensión e hiponatremia [<i>consulte Contraindicaciones (4)</i>].
Antagonistas de receptores muscarínicos	darifenacina	↑ darifenacina	La dosis diaria de darifenacina no debe superar los 7,5 mg cuando se administra de manera concomitante con PAXLOVID. Consulte la etiqueta del producto de darifenacina para obtener más información.

Tabla 1: Interacciones farmacológicas establecidas y otras potencialmente significativas

Clase de fármaco	Fármacos dentro de la clase	Efecto sobre la concentración	Comentarios clínicos
Analgésicos narcóticos	fentanilo, hidrocodona, oxicodona, meperidina	↑ fentanilo ↑ hidrocodona ↑ oxicodona ↑ meperidina	Se recomienda un monitoreo exhaustivo de los efectos terapéuticos y adversos (incluida la depresión respiratoria potencialmente mortal) cuando el fentanilo, la hidrocodona, la oxicodona o la meperidina se administra de manera concomitante con PAXLOVID. Si es necesario el uso concomitante con PAXLOVID, considere una reducción de la dosis del analgésico narcótico y monitoree atentamente a los pacientes a intervalos frecuentes. Consulte las etiquetas individuales del producto para obtener más información.
	metadona	↓ metadona	Monitoree atentamente a los pacientes que reciben mantenimiento con metadona para detectar evidencia de efectos de abstinencia y ajuste la dosis de metadona en consecuencia.
Agentes neuropsiquiátricos	suvorexant	↑ suvorexant	Evite el uso concomitante de suvorexant con PAXLOVID.
	aripiprazol, brexpiprazol, cariprazina, iloperidona, lumateperona, pimavanserina	↑ aripiprazol ↑ brexpiprazol ↑ cariprazina ↑ iloperidona ↑ lumateperona ↑ pimavanserina	Se recomienda ajustar la dosis de aripiprazol, brexpiprazol, cariprazina, iloperidona, lumateperona y pimavanserina. Consulte las etiquetas individuales del producto para obtener más información.
Agentes de hipertensión pulmonar (inhibidores de la PDE5)	sildenafil (Revatio®)	↑ sildenafil	La administración concomitante de sildenafil con PAXLOVID está contraindicada debido a posibles eventos adversos asociados con sildenafil, incluidas anomalías visuales, hipotensión, erección prolongada y síncope [consulte <i>Contraindicaciones (4)</i>].

Tabla 1: Interacciones farmacológicas establecidas y otras potencialmente significativas

Clase de fármaco	Fármacos dentro de la clase	Efecto sobre la concentración	Comentarios clínicos
Agentes de hipertensión pulmonar (inhibidores de la PDE5) Agentes para la hipertensión pulmonar (estimuladores de guanilato ciclasa soluble [GCs])	tadalafilo (Adcirca®) riociguat	↑ tadalafilo ↑ riociguat	Evite el uso concomitante de tadalafilo con PAXLOVID. Se recomienda ajustar la dosis de riociguat. Consulte la etiqueta del producto de riociguat para obtener más información.
Agentes para la disfunción eréctil (inhibidores de la PDE5)	avanafilo sildenafil, tadalafilo, vardenafilo	↑ avanafilo ↑ sildenafil ↑ tadalafilo ↑ vardenafilo	No use PAXLOVID con avanafilo porque no se ha establecido un régimen de dosis de avanafilo seguro y eficaz. Se recomienda el ajuste de la dosis para el uso de sildenafil, tadalafilo o vardenafilo con PAXLOVID. Consulte las etiquetas individuales del producto para obtener más información.
Antagonistas opioides	naloxegol	↑ naloxegol	La administración concomitante está contraindicada debido a posibles síntomas de abstinencia [<i>consulte Contraindicaciones (4)</i>].
Sedante/hipnóticos	triazolam, midazolam oral ^a	↑ triazolam ↑ midazolam	La administración concomitante está contraindicada debido al potencial de sedación extrema y depresión respiratoria [<i>consulte Contraindicaciones (4)</i>].
Sedante/hipnóticos	bupiriona, clorazepato, diazepam, estezolam, flurazepam, zolpidem midazolam (administrado por vía parenteral)	↑ sedante/hipnóticos ↑ midazolam	Puede ser necesaria una disminución de la dosis para estos fármacos cuando se administran de manera concomitante con PAXLOVID y un monitoreo de eventos adversos. La administración concomitante de midazolam (parenteral) debe realizarse en un entorno que garantice un monitoreo clínico minucioso y el manejo médico adecuado en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Debe considerarse la reducción de la posología de midazolam, especialmente si se

Tabla 1: Interacciones farmacológicas establecidas y otras potencialmente significativas

Clase de fármaco	Fármacos dentro de la clase	Efecto sobre la concentración	Comentarios clínicos
			administra más de una dosis única de midazolam. Consulte la etiqueta del producto de midazolam para obtener más información.
Agonista del receptor de serotonina 1A/antagonista del receptor de serotonina 2A	flibanserina	↑ flibanserina	Administración concomitante contraindicada debido a posible hipotensión, síncope y depresión del sistema nervioso central [<i>consulte Contraindicaciones (4)</i>].
Antagonistas del receptor de la vasopresina	tolvaptán	↑ tolvaptán	Administración concomitante contraindicada debido a posible deshidratación, hipovolemia e hipercalemia [<i>consulte Contraindicaciones (4)</i>].

a. Consulte Farmacocinética, Estudios de interacción farmacológica realizados con nirmatrelvir y ritonavir (12.3).

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen del riesgo

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

En un estudio de desarrollo embrionario con el nirmatrelvir, se observaron pesos corporales fetales reducidos después de la administración oral del nirmatrelvir a conejas preñadas con exposiciones sistémicas (ABC) aproximadamente 10 veces mayores que la exposición clínica con la dosis humana autorizada de PAXLOVID. No se observaron otros resultados adversos del desarrollo en estudios de reproducción en animales del nirmatrelvir con exposiciones sistémicas (ABC) superiores o iguales a 3 veces la exposición clínica a la dosis humana autorizada de PAXLOVID (*consulte Datos*).

En estudios de reproducción animal con el ritonavir, no se observaron indicios de resultados adversos del desarrollo después de la administración oral del ritonavir a ratas y conejas preñadas en dosis (en función de las conversiones del área de superficie corporal) o exposiciones sistémicas (ABC) superiores o iguales a 3 veces las dosis clínicas o la exposición a la dosis humana autorizada de PAXLOVID (*consulte Datos*).

Se desconoce el riesgo general estimado de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de defecto congénito, pérdida u

otros resultados adversos. En la población general de los EE. UU., el riesgo general estimado de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos en embarazos comprobados en forma clínica es del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y/o embriofetal asociado con la enfermedad

El COVID-19 en el embarazo se asocia con resultados adversos maternos y fetales, que incluyen preeclampsia, eclampsia, parto prematuro, ruptura prematura de membranas, enfermedad tromboembólica venosa y muerte fetal.

Datos

Datos de humanos

Ritonavir

En función de los informes prospectivos ante el registro antirretroviral de nacimientos vivos tras la exposición a regímenes que contienen ritonavir (incluidos más de 3,400 nacimientos vivos expuestos en el primer trimestre y más de 3,500 nacimientos vivos expuestos en el segundo y el tercer trimestre), no hubo diferencia en la tasa de defectos congénitos generales para ritonavir en comparación con la tasa de defectos congénitos de base del 2.7 % en la población de referencia de los EE. UU. del programa de defectos congénitos de la zona metropolitana de Atlanta (MACDP). La prevalencia de defectos congénitos en nacimientos vivos fue del 2.3 % (intervalo de confianza [IC] del 95 %: del 1.9 % al 2.9 %) después de la exposición a regímenes con el ritonavir durante el primer trimestre y del 2.9 % (IC del 95 %: del 2.4 % al 3.6 %) después de la exposición a regímenes con el ritonavir durante el segundo y el tercer trimestre. Si bien la transferencia placentaria de las concentraciones del ritonavir y ritonavir fetal en general es baja, se observaron niveles detectables en las muestras de sangre del cordón umbilical y el cabello de los neonatos.

Datos en animales

Nirmatrelvir

Se realizaron estudios de toxicidad del desarrollo embriofetal (EFD) en ratas y conejas preñadas a las que se administraron dosis orales del nirmatrelvir de hasta 1,000 mg/kg/día durante la organogénesis (en los días de gestación [DG] 6 a 17 en las ratas y 6 a 19 en las conejas). No se observaron efectos biológicamente significativos en el desarrollo durante el estudio de EFD en ratas. Con la dosis más alta de 1,000 mg/kg/día, la exposición sistémica al nirmatrelvir (ABC₂₄) en ratas fue aproximadamente 8 veces más alta que las exposiciones clínicas con la dosis humana autorizada de PAXLOVID. En el estudio de EFD en conejas, se observaron pesos corporales fetales más bajos (disminución del 9 %) con 1,000 mg/kg/día en ausencia de hallazgos significativos de toxicidad materna. Con 1,000 mg/kg/día, la exposición sistémica (ABC₂₄) en conejas fue aproximadamente 10 veces más alta que las exposiciones clínicas con la dosis humana autorizada de PAXLOVID. No se observaron otras toxicidades significativas del desarrollo (malformaciones y mortalidad embriofetal) hasta con la dosis más alta evaluada de 1,000 mg/kg/día. No se observaron efectos en el desarrollo en las conejas con 300 mg/kg/día, lo que produjo una exposición sistémica (ABC₂₄) aproximadamente 3 veces más alta que las exposiciones clínicas con la dosis humana autorizada de PAXLOVID. Actualmente, se encuentra en curso un estudio de desarrollo prenatal y posnatal (PPND) en ratas preñadas a las que se les administraron dosis orales del nirmatrelvir de hasta 1,000 mg/kg/día desde el DG 6 hasta el día de lactancia (DL) 20, y solo se dispone de datos provisionales hasta el día posnatal (DPN) 56. Aunque no se observó ninguna diferencia en el peso

corporal al nacer cuando se compararon las crías nacidas de animales tratados con el nirmatrelvir con las de control, se observó una disminución (8 % en machos y hembras) en el peso corporal de las crías en el DPN 17. No se observaron diferencias significativas en el peso corporal de las crías desde el DPN 28 hasta el DPN 56. Con 1,000 mg/kg/día, la exposición sistémica materna (ABC₂₄) fue aproximadamente 8 veces más alta que las exposiciones clínicas con la dosis humana autorizada de PAXLOVID. No se observaron efectos en el peso corporal de las crías con 300 mg/kg/día, lo que produjo una exposición sistémica (ABC₂₄) aproximadamente 5 veces más alta que las exposiciones clínicas con la dosis humana autorizada de PAXLOVID.

Ritonavir

El ritonavir se administró por vía oral a ratas preñadas (en 0, 15, 35 y 75 mg/kg/día) y conejas preñadas (en 0, 25, 50 y 110 mg/kg/día) durante la organogénesis (en los DG 6 a 17 y 6 a 19, respectivamente). No se observaron indicios de teratogenicidad debido al ritonavir en ratas y conejas con exposiciones sistémicas (ABC) aproximadamente 4 veces más altas que la exposición con la dosis humana autorizada de PAXLOVID. Se observaron mayores incidencias de reabsorciones tempranas, retrasos en la osificación y variaciones en el desarrollo, así como también disminución del peso corporal fetal en ratas en la presencia de toxicidad materna, con exposiciones sistémicas aproximadamente 4 veces más altas que la exposición a la dosis humana autorizada de PAXLOVID. También se observó un ligero aumento en la incidencia de criptorquidia en ratas (con una dosis tóxica para la madre) en una exposición aproximadamente 5 veces más alta que la exposición a la dosis humana autorizada de PAXLOVID. En las conejas, se observaron reabsorciones, disminución del tamaño de la camada y disminución de los pesos fetales con dosis tóxicas para la madre aproximadamente 11 veces más altas que la dosis humana autorizada de PAXLOVID, en función de un factor de conversión del área de superficie corporal. En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal en ratas, la administración de 0, 15, 35 y 60 mg/kg/día del ritonavir desde el DG 6 hasta el día posnatal 20 no produjo toxicidad del desarrollo, con dosis del ritonavir 3 veces más altas que la dosis humana autorizada de PAXLOVID, en función de un factor de conversión del área de superficie corporal.

8.2 Lactancia

Resumen del riesgo

No se dispone de datos sobre la presencia del nirmatrelvir en la leche humana o animal, los efectos en el lactante ni los efectos en la producción de leche. Se observó una disminución transitoria del peso corporal en las crías lactantes de ratas a las que se administró el nirmatrelvir (*consulte Datos*). Los datos publicados limitados informan que el ritonavir está presente en la leche humana. No hay información sobre los efectos del ritonavir en el lactante ni sobre los efectos del fármaco en la producción de leche. Se deben considerar los beneficios de la lactancia para el desarrollo y la salud, junto con la necesidad clínica de la madre de recibir PAXLOVID y cualquier efecto adverso potencial en el lactante, ya sea por la administración de PAXLOVID o por la afección materna subyacente. Las personas en período de lactancia con COVID-19 deben seguir las prácticas de acuerdo con las guías clínicas para evitar exponer al lactante al COVID-19.

Datos

En el estudio de desarrollo prenatal y posnatal, se observaron disminuciones del peso corporal (hasta un 8 %) en las crías de ratas preñadas a las que se administró el nirmatrelvir con una exposición sistémica materna (ABC₂₄) aproximadamente 8 veces más alta que las exposiciones clínicas a la dosis humana autorizada de PAXLOVID. No se observaron efectos en el peso corporal

de las crías con una exposición sistémica materna (ABC₂₄) aproximadamente 5 veces más alta que las exposiciones clínicas con la dosis humana autorizada de PAXLOVID.

8.3 Mujeres y hombres con capacidad de concebir

Anticoncepción

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

8.4 Uso pediátrico

PAXLOVID no está autorizado para usar en pacientes pediátricos de menos de 12 años o que pesen menos de 40 kg. La seguridad y efectividad de PAXLOVID no se establecieron en pacientes pediátricos. Se espera que el régimen de administración de dosis autorizado para adultos produzca exposiciones séricas comparables del nirmatrelvir y ritonavir en pacientes de 12 años o más, y que pesen al menos 40 kg, como se observó en los adultos, y se incluyeron adultos con un peso corporal similar en el ensayo EPIC-HR [*consulte Reacciones adversas (6.1), Farmacología clínica (12.3) y Estudios clínicos (14)*].

8.5 Uso geriátrico

Los estudios clínicos de PAXLOVID incluyen sujetos de 65 años o más, y sus datos contribuyen con la evaluación general de la seguridad y la eficacia [*consulte Reacciones adversas (6.1) y Estudios clínicos (14.1)*]. Del número total de sujetos en EPIC-HR aleatorizados para recibir PAXLOVID (N = 1,120), el 13 % tenía 65 años o más, y el 3 % tenía 75 años o más.

8.6 Deterioro renal

La exposición sistémica del nirmatrelvir aumenta en los pacientes que sufren insuficiencia renal con aumento en la gravedad de la insuficiencia renal [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

No es necesario ajustar la posología en pacientes con insuficiencia renal leve. En pacientes con insuficiencia renal moderada (TFGe ≥ 30 a < 60 ml/min), reduzca la dosis de PAXLOVID a 150 mg de nirmatrelvir y 100 mg de ritonavir dos veces al día durante 5 días. *Las recetas deben especificar el número de dosis de cada ingrediente activo dentro de PAXLOVID.* Los proveedores deben asesorar a los pacientes sobre las instrucciones para la administración de dosis renal [*consulte la Información de asesoramiento para el paciente (17)*].

No se recomienda PAXLOVID en pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe < 30 ml/min según la fórmula de CKD-EPI) hasta que se disponga de más datos; no se ha determinado la posología adecuada para pacientes con insuficiencia renal grave.

8.7 Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la posología de PAXLOVID en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). No se dispone de datos de farmacocinética ni de seguridad sobre el uso del nirmatrelvir o ritonavir en sujetos con insuficiencia

hepática grave (clase C de Child-Pugh); por lo tanto, no se recomienda el uso de PAXLOVID en pacientes con insuficiencia hepática grave [consulte Advertencias y precauciones (5.3) y Farmacología clínica (12.3)].

10 SOBREDOSIS

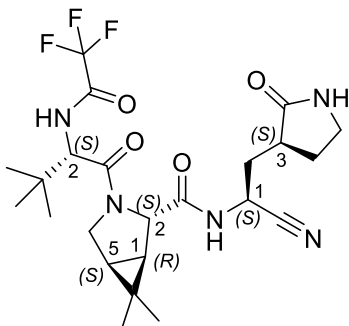
El tratamiento de la sobredosis con PAXLOVID debe consistir en medidas de apoyo generales, incluido el monitoreo de los signos vitales y la observación del estado clínico del paciente. No hay un antídoto específico para la sobredosis con PAXLOVID.

11 DESCRIPCIÓN

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

Nirmatrelvir

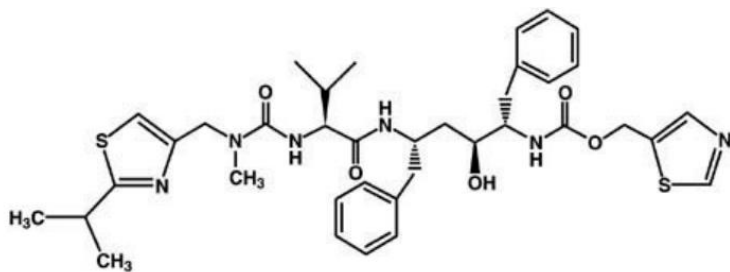
El nombre químico del ingrediente activo del nirmatrelvir es (1R,2S,5S)-N-((1S)-1-ciano-2-((3S)-2-oxopirrolidina-3-il)etil)-3-((2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-6,6-dimetilo-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida]. Tiene una fórmula molecular de $C_{23}H_{32}F_3N_5O_4$ y un peso molecular de 499.54. El nirmatrelvir tiene la siguiente fórmula estructural:



El nirmatrelvir está disponible como comprimidos recubiertos de liberación inmediata. Cada comprimido contiene 150 mg de nirmatrelvir con los siguientes ingredientes inactivos: dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina y fumarato estearílico de sodio. Los siguientes son los ingredientes del recubrimiento: hidroxipropilmetilcelulosa, óxido de hierro rojo, polietilenglicol y dióxido de titanio.

Ritonavir

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



El ritonavir está disponible en comprimidos recubiertos. Cada comprimido contiene 100 mg de ritonavir con los siguientes ingredientes inactivos: fosfato de calcio dibásico anhidro, dióxido de silicio coloidal, copovidona, fumarato estearílico de sodio y monolaurato de sorbitano. El recubrimiento puede incluir los siguientes ingredientes: sílice coloidal anhidro, dióxido de silicio coloidal, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, polietilenglicol, polisorbato 80, talco y dióxido de titanio.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El nirmatrelvir es un inhibidor peptidomimético de la proteasa principal (M^{pro}) del SARS-CoV-2, también denominada proteasa tipo 3C (3CL pro) o proteasa nsp5. La inhibición de la M^{pro} del SARS-CoV-2 lo vuelve incapaz de procesar precursores de poliproteínas, lo que impide la replicación viral. El nirmatrelvir inhibió la actividad de la M^{pro} del SARS-CoV-2 recombinante en un análisis bioquímico con un valor de K_i de 3.1 nM, y un valor de concentración inhibitoria media (CI_{50}) de 19.2 nM. Se descubrió que el nirmatrelvir se une directamente al lugar activo de la M^{pro} del SARS-CoV-2 mediante cristalografía de rayos X.

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

12.3 Farmacocinética

La farmacocinética del nirmatrelvir/ritonavir se estudió en sujetos sanos.

El ritonavir se administra con el nirmatrelvir como potenciador farmacocinético, lo que produce concentraciones sistémicas más altas y una semivida más prolongada de nirmatrelvir, y esto respalda un régimen de administración dos veces al día.

Tras la administración oral del nirmatrelvir/ritonavir, el aumento en la exposición sistémica parece ser menos que proporcional a la dosis hasta 750 mg como dosis única y hasta 500 mg dos veces al día como dosis múltiples. La administración de dosis dos veces al día durante 10 días alcanzó el equilibrio estacionario el día 2 con una acumulación de aproximadamente 2 veces. Las propiedades farmacocinéticas del nirmatrelvir/ritonavir se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2: Propiedades farmacocinéticas del nirmatrelvir y ritonavir en sujetos sanos

	Nirmatrelvir (cuando se administra con ritonavir)	Ritonavir
Absorción		
T _{máx} (h), mediana	3.00 ^a	3.98 ^a
Distribución		
% unido a proteínas plasmáticas humanas	69 %	98-99 %
Relación sangre/plasma	0.60	0.14 ^c
V _z /F (l), media	104.7 ^b	112.4 ^b
Eliminación		
Vía principal de eliminación	Eliminación renal ^d	Metabolismo hepático
Semivida (t _{1/2}) (h), media	6.05 ^a	6.15 ^a
Depuración oral (CL/F), media	8.99 ^b	13.92 ^b
Metabolismo		
Vías metabólicas	Mínimo ^d	CYP3A4 principal, CYP2D6 secundario
Excreción		
% de material relacionado con el fármaco en las heces	35.3 % ^e	86.4 % ^f
% de material relacionado con el fármaco en orina	49.6 % ^e	11.3 % ^f

- Representa los datos después de una dosis única de 300 mg de nirmatrelvir (formulación de 2 comprimidos de 150 mg) administrada junto con un comprimido de 100 mg de ritonavir en sujetos sanos.
- 300 mg de nirmatrelvir (formulación de suspensión oral) y 100 mg del ritonavir (formulación en comprimidos) administrados juntos dos veces al día durante 3 días.
- Relación entre glóbulo rojo y plasma.
- El nirmatrelvir es un sustrato de CYP3A4, pero, cuando la dosis se administra con el ritonavir, la depuración metabólica es mínima.
- Determinado mediante el análisis de ¹⁹F-NMR después de la suspensión oral de 300 mg potenciada con 100 mg de ritonavir a las -12 horas, 0 horas, 12 horas y 24 horas.
- Determinado mediante análisis de ¹⁴C después de 600 mg de solución oral de ¹⁴C-ritonavir.

Los datos farmacocinéticos de la dosis única de PAXLOVID en sujetos sanos se muestran a continuación (Tabla 3).

Tabla 3: Farmacocinética de la dosis única del nirmatrelvir después de una administración de dosis de 300 mg/100 mg del nirmatrelvir/ritonavir en sujetos sanos

Parámetro de farmacocinética (PK) (unidades)	Nirmatrelvir (N = 12)
C _{máx} (µg/ml)	2.21 (33)
ABC _{inf} (µg*h/ml)	23.01 (23)
T _{máx} (h)	3.00 (1.02-6.00)
T _{1/2} (h)	6.05 ± 1.79

Representa los datos de 2 comprimidos de 150 mg del nirmatrelvir. Los valores se presentan como media geométrica (porcentaje del coeficiente de variación [% de CV] geométrico), excepto la mediana (rango) para el tiempo que tarda en alcanzarse la concentración máxima (T_{máx}) y la media aritmética ± desviación estándar (SD) para semivida (T_{1/2}).

Efecto de los alimentos en la absorción oral del nirmatrelvir

La administración de dosis con una comida con alto contenido de grasas aumentó modestamente la exposición al nirmatrelvir (aumento de aproximadamente el 15 % en la $C_{m\acute{a}x}$ media y del 1.6 % en el $ABC_{\acute{u}ltima}$ media) en relación con el ayuno después de administrar una formulación en suspensión del nirmatrelvir administrada de manera concomitante con comprimidos de ritonavir.

Poblaciones específicas

No se evaluó la farmacocinética del nirmatrelvir/ritonavir en función de la edad ni del sexo.

Pacientes pediátricos

No se evaluó la farmacocinética del nirmatrelvir/ritonavir en pacientes de menos de 18 años.

Con un modelo de PK de la población, se espera que el régimen de administración de dosis produzca una exposición plasmática en equilibrio estacionario de nirmatrelvir en pacientes de 12 años o más que pesen al menos 40 kg en comparación con la observada en adultos después de un ajuste según el peso corporal.

Grupos raciales o étnicos

La exposición sistémica en sujetos japoneses fue numéricamente inferior, pero no significativamente diferente a la de los sujetos occidentales desde el punto de vista clínico.

Pacientes con insuficiencia renal

Un estudio abierto comparó la farmacocinética del nirmatrelvir/ritonavir en sujetos adultos sanos y sujetos con insuficiencia renal leve ($TFGe \geq 60$ a < 90 ml/min), moderada ($TFGe \geq 30$ a < 60 ml/min) y grave ($TFGe < 30$ ml/min) después de administrar una dosis oral única de 100 mg del nirmatrelvir potenciada con 100 mg del ritonavir administrado a las -12, 0, 12 y 24 horas. En comparación con los controles sanos sin insuficiencia renal, la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC del nirmatrelvir en pacientes con insuficiencia renal leve fue un 30 % y un 24 % más alta; en pacientes con insuficiencia renal moderada, fue un 38 % y un 87 % más alta, y, en pacientes con insuficiencia renal grave, fue un 48 % y un 204 % más alta, respectivamente (Tabla 4).

Tabla 4: Impacto de la insuficiencia renal en la farmacocinética del nirmatrelvir/ritonavir

	Función renal normal (n = 8)	Insuficiencia renal leve (n = 8)	Insuficiencia renal moderada (n = 8)	Insuficiencia renal grave (n = 8)
$C_{m\acute{a}x}$ ($\mu\text{g/ml}$)	1.60 (31)	2.08 (29)	2.21 (17)	2.37 (38)
ABC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	14.46 (20)	17.91 (30)	27.11 (27)	44.04 (33)
$T_{m\acute{a}x}$ (h)	2.0 (1.0-4.0)	2.0 (1.0-3.0)	2.50 (1.0-6.0)	3.0 (1.0-6.1)
$T_{1/2}$ (h)	7.73 ± 1.82	6.60 ± 1.53	9.95 ± 3.42	13.37 ± 3.32

Los valores se presentan como media geométrica (% del CV geométrico), excepto la mediana (rango) para $T_{m\acute{a}x}$ y la media aritmética \pm SD para $t_{1/2}$.

Pacientes con insuficiencia hepática

Una dosis oral única de 100 mg de nirmatrelvir potenciada con 100 mg de ritonavir a las -12 horas, 0 horas, 12 horas y 24 horas en sujetos con insuficiencia hepática moderada dio lugar a exposiciones similares en comparación con los sujetos con función hepática normal (Tabla 5).

Tabla 5: Impacto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética del nirmatrelvir/ritonavir

	Función hepática normal (n = 8)	Insuficiencia hepática moderada (n = 8)
C _{máx} (µg/ml)	1.89 (20)	1.92 (48)
ABC _{inf} (µg*h/ml)	15.24 (36)	15.06 (43)
T _{máx} (h)	2.0 (0.6-2.1)	1.5 (1.0-2.0)
T _{1/2} (h)	7.21 ± 2.10	5.45 ± 1.57

Los valores se presentan como media geométrica (% del CV geométrico), excepto la mediana (rango) para T_{máx} y la media aritmética ± SD para t_{1/2}.

Ni el nirmatrelvir ni el ritonavir se estudiaron en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Estudios de interacción farmacológica realizados con el nirmatrelvir

Los datos *in vitro* indican que el nirmatrelvir es un sustrato de MDR1 (gp-P) y 3A4 humanos, pero no un sustrato de BCRP, MATE1, MATE2K, NTCP, OAT1, OAT2, OAT3, OCT1, OCT2, PEPT1, OATP 1B1, 1B3, 2B1 o 4C1 humanos.

El nirmatrelvir no inhibe de manera reversible CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 *in vitro* en concentraciones clínicamente relevantes. El nirmatrelvir tiene el potencial de inhibir CYP3A4 de manera reversible y dependiente del tiempo y de inhibir MDR1 (gp-P).

El nirmatrelvir no induce los citocromos (CYP) en concentraciones clínicamente relevantes.

Estudios de interacción farmacológica realizados con ritonavir

Los estudios *in vitro* indican que ritonavir es principalmente un sustrato de CYP3A. El ritonavir también parece ser un sustrato de CYP2D6 que contribuye a la formación del metabolito M-2 de oxidación de isopropiltiazol.

El ritonavir es un inhibidor de CYP3A y, en menor medida, de CYP2D6. El ritonavir parece inducir CYP3A, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2B6, así como también otras enzimas, incluida la glucuronosiltransferasa.

Los efectos de la administración concomitante de PAXLOVID con itraconazol (inhibidor del CYP3A) y carbamazepina (inductor del CYP3A) en el ABC y la C_{máx} de nirmatrelvir se resumen en la Tabla 6 (efecto de otros fármacos en el nirmatrelvir).

Tabla 6: Interacciones farmacológicas: parámetros farmacocinéticos del nirmatrelvir en la presencia de fármacos administrados de manera concomitante

Fármaco administrado de manera concomitante	Dosis (cronograma)		N	Relación porcentual (en combinación con fármaco administrado de manera concomitante/solo) de los parámetros farmacocinéticos del nirmatrelvir (IC del 90 %); sin efecto = 100	
	Fármaco administrado de manera concomitante	Nirmatrelvir/ Ritonavir		C _{máx}	ABC ^a
Carbamazepina ^b	300 mg dos veces al día (16 dosis)	300 mg/100 mg dos veces al día (5 dosis)	9	56.82 (47.04, 68.62)	44.50 (33.77; 58.65)
Itraconazol	200 mg una vez al día (8 dosis)	300 mg/100 mg dos veces al día (5 dosis)	11	118.57 (112.50; 124.97)	138.82 (129.25, 149.11)

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

a. Para carbamazepina, ABC = ABC_{inf}, para itraconazol, ABC = ABC_{tau}.

b. La dosis de carbamazepina se ajustó hasta 300 mg dos veces al día desde el día 8 hasta el día 15 (p. ej., 100 mg dos veces al día desde el día 1 hasta el día 3 y 200 mg dos veces al día desde el día 4 hasta el día 7).

Los efectos de la administración concomitante de PAXLOVID con midazolam (sustrato de CYP3A4) o dabigatrán (sustrato de la gp-P) en el ABC y la C_{máx} de midazolam y dabigatrán, respectivamente, se resumen en la Tabla 7.

Tabla 7: Efecto del nirmatrelvir/ritonavir en la farmacocinética del fármaco administrado de manera concomitante

Fármaco administrado de manera concomitante	Dosis (cronograma)		N	Relación porcentual de la prueba/referencia de las medias geométricas (IC del 90 %); sin efecto = 100	
	Fármaco administrado de manera concomitante	Nirmatrelvir/ ritonavir		C _{máx}	ABC ^a
Midazolam ^b	2 mg (1 dosis)	300 mg/100 mg dos veces al día (9 dosis)	10	368.33 (318.91, 425.41)	1430.02 (1204.54, 1697.71)
Dabigatrán ^b	75 mg (1 dosis)	300 mg/100 mg dos veces al día (5 dosis) ^b	24	233.06 (172.14, 315.54)	194.47 (155.29, 243.55)

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

a. ABC = ABC_{inf} para midazolam y dabigatrán.

b. Para midazolam, prueba = nirmatrelvir/ritonavir más midazolam, referencia = midazolam. El midazolam es un sustrato de índice para CYP3A4. Para dabigatrán, prueba = nirmatrelvir/ritonavir más dabigatrán, referencia = dabigatrán. El dabigatrán es un sustrato de índice para la gp-P.

12.4 Microbiología

Actividad antiviral

El nirmatrelvir mostró actividad antiviral contra la infección por SARS-CoV-2 (aislado de USA-WA1/2020) de células epiteliales bronquiales humanas normales diferenciadas (dNHBE) con valores de CE₅₀ y CE₉₀ de 62 nM y 181 nM, respectivamente, después de 3 días de exposición al fármaco.

El nirmatrelvir tuvo una actividad antiviral de cultivo celular similar (valores de CE₅₀ ≤3 veces en relación con USA-WA1/2020) contra cepas aisladas de SARS-CoV-2 que pertenecían a las variantes alfa (B.1.1.7), gamma (P.1), delta (B.1.617.2), lambda (C.37), mu (B.1.621) y ómicron (B.1.1.529/BA.1, BA.2, BA.2.12.1 y BA.4). La variante beta (B.1.351) fue la variante evaluada menos susceptible, con una susceptibilidad reducida aproximadamente 3.7 veces en relación con el aislado de USA-WA1/2020.

Actividad antiviral contra el SARS-CoV-2 en modelos animales

El nirmatrelvir mostró actividad antiviral en BALB/c y 129 ratones infectados por SARS-CoV-2 adaptado al ratón. La administración oral del nirmatrelvir en 300 mg/kg o 1,000 mg/kg dos veces al día iniciada 4 horas después de la inoculación o 1,000 mg/kg dos veces al día iniciada 12 horas después de la inoculación dio lugar a una reducción de las titulaciones virales pulmonares e indicadores mejorados de la enfermedad (pérdida de peso y patología pulmonar) en comparación con los animales tratados con placebo.

Además, se evaluaron las actividades antivirales de nirmatrelvir solo (300 mg/kg dos veces al día), ritonavir solo (50 mg/kg dos veces al día) y nirmatrelvir combinado con ritonavir (300 mg/kg+50 mg/kg dos veces al día) en ratones BALB/c infectados con SARS-CoV-2 adaptado a ratón. La administración de la dosis se inició 4 horas después de la inoculación. El ritonavir solo no afectó los títulos virales pulmonares ni la patología pulmonar. Sin embargo, la combinación de nirmatrelvir y ritonavir dio lugar a una reducción de los títulos de virus pulmonar y a una patología pulmonar en relación con nirmatrelvir solo.

Resistencia antiviral en cultivo celular y ensayos bioquímicos

Se han identificado residuos de la M^{PRO} del SARS-CoV-2 potencialmente asociados con la resistencia al nirmatrelvir utilizando una variedad de métodos, incluida la selección de la resistencia al SARS-CoV-2, el análisis de los virus SARS-CoV-2 recombinantes con sustituciones de la M^{PRO} y los ensayos bioquímicos con sustituciones de aminoácidos que contienen la M^{PRO} del SARS-CoV-2 recombinante. La Tabla 8 indica las sustituciones de M^{PRO} y las combinaciones de sustituciones de M^{PRO} que se han observado en SARS-CoV-2 seleccionado con nirmatrelvir en cultivo celular. Las sustituciones individuales de la M^{PRO} se incluyen independientemente de si ocurrieron solas o en combinación con otras sustituciones de la M^{PRO}. Tenga en cuenta que las sustituciones de la M^{PRO} S301P y T304I se superponen con las posiciones P6 y P3 del lugar de escisión de nsp5/nsp6 ubicado en el extremo C-terminal de la M^{PRO}. Las sustituciones en otros lugares de división de la M^{PRO} no se han asociado con la resistencia al nirmatrelvir en el cultivo celular. Se desconoce la importancia clínica de estas sustituciones.

Tabla 8: Sustituciones de aminoácidos M^{pro} del SARS-CoV-2 seleccionadas por nirmatrelvir en cultivo celular

Sustitución única (factor de cambio del valor de CE ₅₀)	T21I (1.1-4.6), L50F (1.4-4.2), P108S (ND), T135I (ND), F140L (ND), S144A (2.2-2.5), C160F (ND), E166A (3.3), E166V (25-267), L167F (ND), T169I (ND), H172Y (ND), A173V (0.9-2.3), V186A (ND), R188G (ND), A191V (ND), A193P (ND), P252L (5.9), S301P (ND), y T304I (2.1-5.5).
Sustituciones ≥2 (factor de cambio del valor de CE ₅₀)	T21I+S144A (9.4), T21I+E166V (83), T21I+A173V (3.1), T21I+T304I (3.0-7.9), L50F+E166V (34-163), L50F+T304I (5.9), T135I+T304I (3.8), F140L+A173V (10.1), H172Y+P252L (ND), A173V+T304I (20.2), T21I+L50F+A193P+S301P (28.8), T21I+S144A+T304I (27.8), T21I+C160F+A173V+V186A+T304I (28.5), T21I+A173V+T304I (15), y L50F+F140L+L167F+T304I (54.7).

Abreviatura: ND = sin datos.

En un ensayo bioquímico en el que se utilizaron sustituciones de aminoácidos que contienen la M^{pro} del SARS-CoV-2 recombinante, las siguientes sustituciones de la M^{pro} del SARS-CoV-2 provocaron una actividad reducida ≥3 veces (factor de cambio basado en los valores de K_i) de nirmatrelvir: G15S (4.4), Y54A (24.0), T135I (3.2), F140A (39.0), F140L (5.4), S144A (92.0), S144E (470), S144T (160), H164N (6.4), E166A (33.0), E166G (16.0), H172Y (230), A173V (26.0), V186G (13.0), Q189K (65.0), Q192L (28.0), Q192P (33.0), y D248E (3.7). Se desconoce la importancia clínica de estas sustituciones.

Resistencia antiviral en ensayos clínicos

Entre los sujetos del ensayo clínico EPIC-HR con datos del análisis de secuencia disponibles tanto al inicio como en una muestra posterior a la dosis (n = 361 tratados con nirmatrelvir/ritonavir, n = 402 tratados con placebo), se detectaron los siguientes cambios en los aminoácidos en el lugar de división de la M^{pro} o la M^{pro} del SARS-CoV-2 como sustituciones emergentes del tratamiento que fueron más frecuentes en los sujetos tratados con nirmatrelvir/ritonavir en relación con los sujetos tratados con placebo (n = cantidad de sujetos tratados con nirmatrelvir/ritonavir con sustitución emergente); sustituciones de la M^{pro}: A7S/T/V (n = 3), L30F (n = 3), M82I/R (n = 3), G109E/R/V (n = 3), P132L/S (n = 4), C145F/R/Y (n = 3), D153H/Y (n = 3), E166V (n = 3), T196A/K/M/R (n = 4), W207L/S/del (n = 5), A260D/T/V (n = 8), D263E (n = 3), A266P/V (n = 3) y V297A/F/del (n = 3); sustituciones en el lugar de división de la M^{pro}ORF1ab: Q5324H/R (n = 3), A5328P/S (n = 6) y T6449I/P (n = 3). En un sujeto con una sustitución de la M^{pro} L50F inicial, la sustitución de la M^{pro} E166V ocurrió en forma simultánea con L50F el día 5 (lo que se incluyó en los recuentos anteriores). Las sustituciones de la M^{pro} E166V y L50F+E166V se han asociado con la resistencia al nirmatrelvir en el cultivo celular (Tabla 8). Ninguna de estas sustituciones en la M^{pro} o los lugares de división se produjo en los participantes tratados con nirmatrelvir/ritonavir que también fueron hospitalizados. Por lo tanto, se desconoce la importancia clínica de estas sustituciones.

Rebote del ARN viral

Se observaron aumentos posteriores al tratamiento en los niveles de diseminación del ARN del SARS-CoV-2 (es decir, rebote del ARN viral) en muestras nasofaríngeas el Día 10 y/o el Día 14 en un subconjunto de receptores de PAXLOVID y placebo en EPIC-HR, independientemente de los síntomas del COVID-19. La frecuencia de detección del rebote de ARN viral posterior al tratamiento varió en función de los parámetros de análisis, pero fue generalmente similar entre los receptores de

PAXLOVID y de placebo, independientemente de la definición de rebote utilizada. Un porcentaje similar o menor de receptores de placebo en comparación con los receptores de PAXLOVID tuvo resultados de ARN viral nasofaríngeo < límite inferior de cuantificación (LLOQ) en todos los puntos temporales del estudio tanto en el período de tratamiento como en el período posterior al tratamiento.

El rebote del ARN viral posterior al tratamiento no se asoció con el resultado clínico primario de la hospitalización o muerte relacionadas con el COVID-19 por cualquier causa hasta el Día 28 después del curso único de 5 días del tratamiento con PAXLOVID. El rebote del ARN viral posterior al tratamiento tampoco se asoció con resistencia al fármaco de acuerdo con la medición de la secuenciación de M^{pro}. Se desconoce la relevancia clínica de los aumentos posteriores al tratamiento en el ARN viral luego del tratamiento con PAXLOVID o placebo.

Resistencia cruzada

No se prevé resistencia cruzada entre nirmatrelvir y los anticuerpos monoclonales anti-SARS-CoV-2, molnupiravir o remdesivir en función de sus diferentes mecanismos de acción.

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Nirmatrelvir

No se hicieron estudios de carcinogenicidad con el nirmatrelvir.

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

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano, se administró nirmatrelvir por vía oral a ratas macho y hembra en dosis de 60, 200 o 1,000 mg/kg/día una vez al día desde 14 días antes del apareamiento, durante toda la fase de apareamiento y hasta el DG 6 para las hembras y hasta un total de 32 dosis para los machos. No hubo efectos en la fertilidad, el desempeño reproductivo o el desarrollo embrionario temprano con dosis de hasta 1,000 mg/kg/día, lo que produjo una exposición sistémica (ABC₂₄) aproximadamente 4 veces más alta que la exposición a la dosis humana autorizada de PAXLOVID.

Ritonavir

Se realizaron estudios de carcinogenicidad en ratones y ratas con ritonavir. En ratones macho, con niveles de 50, 100 o 200 mg/kg/día, hubo un aumento dependiente de la dosis en la incidencia de adenomas y carcinomas combinados en el hígado. En función de las mediciones del ABC, la exposición a la dosis alta fue aproximadamente 2 veces mayor (en los machos) que la exposición en seres humanos a la dosis humana autorizada de PAXLOVID. No se observaron efectos carcinogénicos en las hembras con las posologías evaluadas. La exposición en la dosis alta fue aproximadamente 4 veces más alta (en las hembras) que la exposición en los seres humanos a la dosis humana autorizada de PAXLOVID. En ratas tratadas con niveles de 7, 15 o 30 mg/kg/día, no hubo efectos carcinogénicos. En este estudio, la exposición en la dosis alta fue aproximadamente del 36 % de la exposición en los seres humanos en la dosis humana autorizada de PAXLOVID.

El ritonavir resultó ser negativo para la actividad mutagénica o clastogénica en una batería de análisis *in vitro* e *in vivo*, incluido el análisis de mutación inversa bacteriana de Ames con *S. typhimurium* y *E. coli*, el análisis de linfoma del ratón, la prueba de micronúcleos de ratón y los análisis de aberración cromosómica en linfocitos humanos.

El ritonavir no produjo efectos en la fertilidad de las ratas con exposiciones al fármaco aproximadamente 2 veces (machos) y 4 veces (hembras) más altas que la exposición en seres humanos con la dosis humana autorizada de PAXLOVID.

13.2 Toxicología y/o farmacología en animales

Los estudios con nirmatrelvir incluyeron estudios de toxicidad de las dosis repetidas en ratas (14 días) y monos (15 días). La administración de dosis orales diarias repetidas de hasta 1,000 mg/kg/día en ratas provocó efectos hematológicos, hepáticos y tiroideos no adversos. Ninguno de los hallazgos hematológicos y de coagulación [es decir, aumentos en el tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa)] tuvo correlaciones clínicas o microscópicas, y todos los hallazgos se recuperaron por completo al final del período de recuperación de 2 semanas. Los hallazgos hepáticos (es decir, hipertrofia y vacuolización de hepatocitos periportal de mínima a leve) y de la glándula tiroidea (es decir, hipertrofia de células foliculares tiroideas) fueron congruentes con los efectos secundarios adaptativos relacionados con el aumento en la depuración de hormonas tiroideas inducida por enzimas microsomales en el hígado, un mecanismo al que se sabe que las ratas son particularmente sensibles en relación con los seres humanos. Todos los hallazgos observados en el hígado y la tiroides fueron de baja gravedad y se produjeron en ausencia de alteraciones correlacionadas en los parámetros de patología clínica, y todos estos hallazgos se recuperaron por completo. No se observaron efectos adversos con dosis de hasta 1,000 mg/kg/día, lo que produjo una exposición sistémica aproximadamente 4 veces más alta que las exposiciones clínicas con la dosis humana autorizada de PAXLOVID. Los hallazgos relacionados con el nirmatrelvir después de la administración de dosis oral repetida en monos durante 15 días se limitaron a emesis y al aumento del fibrinógeno. El aumento de fibrinógeno puede atribuirse a un estado inflamatorio, pero le falta un correlato microscópico. Con la dosis alta de 600 mg/kg/día, la exposición sistémica en monos fue aproximadamente 18 veces más alta que las exposiciones con la dosis humana autorizada de PAXLOVID.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Eficacia en sujetos con alto riesgo de progresión a COVID-19 grave

Los datos que respaldan esta EUA se basan en el análisis de EPIC-HR (NCT04960202), un estudio de fase 2/3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en sujetos adultos sintomáticos no hospitalizados con un diagnóstico confirmado por laboratorio de infección por SARS-CoV-2. Los sujetos elegibles tenían 18 años o más, y al menos 1 de los siguientes factores de riesgo de progresión a enfermedad grave: diabetes, sobrepeso (IMC >25), enfermedad pulmonar crónica (incluido el asma), enfermedad renal crónica, fumador actual, enfermedad inmunodepresora o tratamiento inmunodepresor, enfermedad cardiovascular, presión arterial alta, enfermedad drepanocítica, trastornos del desarrollo neurológico, cáncer activo, dependencia tecnológica relacionada médicamente, o tenían 60 años o más, independientemente de las comorbilidades. Los sujetos con aparición de síntomas de COVID-19 ≤ 5 días se incluyeron en el estudio. Los sujetos fueron aleatorizados (1:1) para recibir PAXLOVID (nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg) o placebo por vía oral cada 12 horas durante 5 días. El estudio excluyó a las personas con antecedentes de

infección por COVID-19 o vacunación anteriores. El criterio de valoración primario de eficacia fue la proporción de sujetos con hospitalización relacionada con el COVID-19 o muerte por cualquier causa hasta el día 28. El análisis se llevó a cabo en el conjunto de análisis con intención de tratar modificada (mITT) [todos los sujetos tratados con aparición de síntomas ≤ 3 días que al inicio no recibieron ni se esperaba que recibieran tratamiento terapéutico con anticuerpos monoclonales (mAb) contra el COVID-19], el conjunto de análisis con mITT1 (todos los sujetos tratados con aparición de síntomas ≤ 5 días que al inicio no recibieron ni se esperaba que recibieran tratamiento terapéutico con mAb contra el COVID-19) y el conjunto de análisis con mITT2 (todos los sujetos tratados con aparición de los síntomas ≤ 5 días).

Un total de 2,246 sujetos fueron aleatorizados para recibir PAXLOVID o placebo. Al inicio, la edad promedio fue de 46 años; el 51 % eran hombres; el 72 % eran blancos; el 5 % eran negros y el 14 % eran asiáticos; el 45 % eran hispanos o latinos; el 66 % de los sujetos tuvieron aparición de los síntomas ≤ 3 días desde el inicio del tratamiento del estudio; el 47 % de los sujetos tenían serología negativa al inicio; la media (SD) de diseminación del ARN viral inicial en las muestras nasofaríngeas fue 4.63 \log_{10} copias/ml (2.87); el 26 % de los sujetos tenían una diseminación del ARN viral inicial de $>7 \log_{10}$ copias/ml; el 6 % de los sujetos recibieron o se esperaba que recibieran tratamiento terapéutico con anticuerpos monoclonales contra el COVID-19 en el momento de la aleatorización y fueron excluidos de los análisis con mITT y mITT1.

Las características demográficas y de la enfermedad iniciales estuvieron equilibradas entre los grupos con PAXLOVID y placebo.

En la Tabla 9 se presentan los resultados del criterio de valoración principal en la población de análisis con mITT1. Para el criterio de valoración principal, la reducción del riesgo relativo en la población de análisis con mITT1 para PAXLOVID en comparación con el placebo fue del 88 % (IC del 95 %: 75 %, 94 %).

Tabla 9: Resultados de eficacia en adultos no hospitalizados con COVID-19 tratados en un lapso de 5 días desde la aparición de los síntomas que no recibieron tratamiento con anticuerpos monoclonales contra el COVID-19 al inicio (conjunto de análisis con mITT1)

	PAXLOVID (N = 1,039)	Placebo (N = 1,046)
Hospitalización relacionada con el COVID-19 o muerte por cualquier causa hasta el día 28		
n (%)	8 (0.8 %)	66 (6.3 %)
Reducción relativa al placebo ^a [IC del 95 %], %	-5.62 (-7.21; -4.03)	
Mortalidad por cualquier causa hasta el día 28, %	0	12 (1.1 %)

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza.

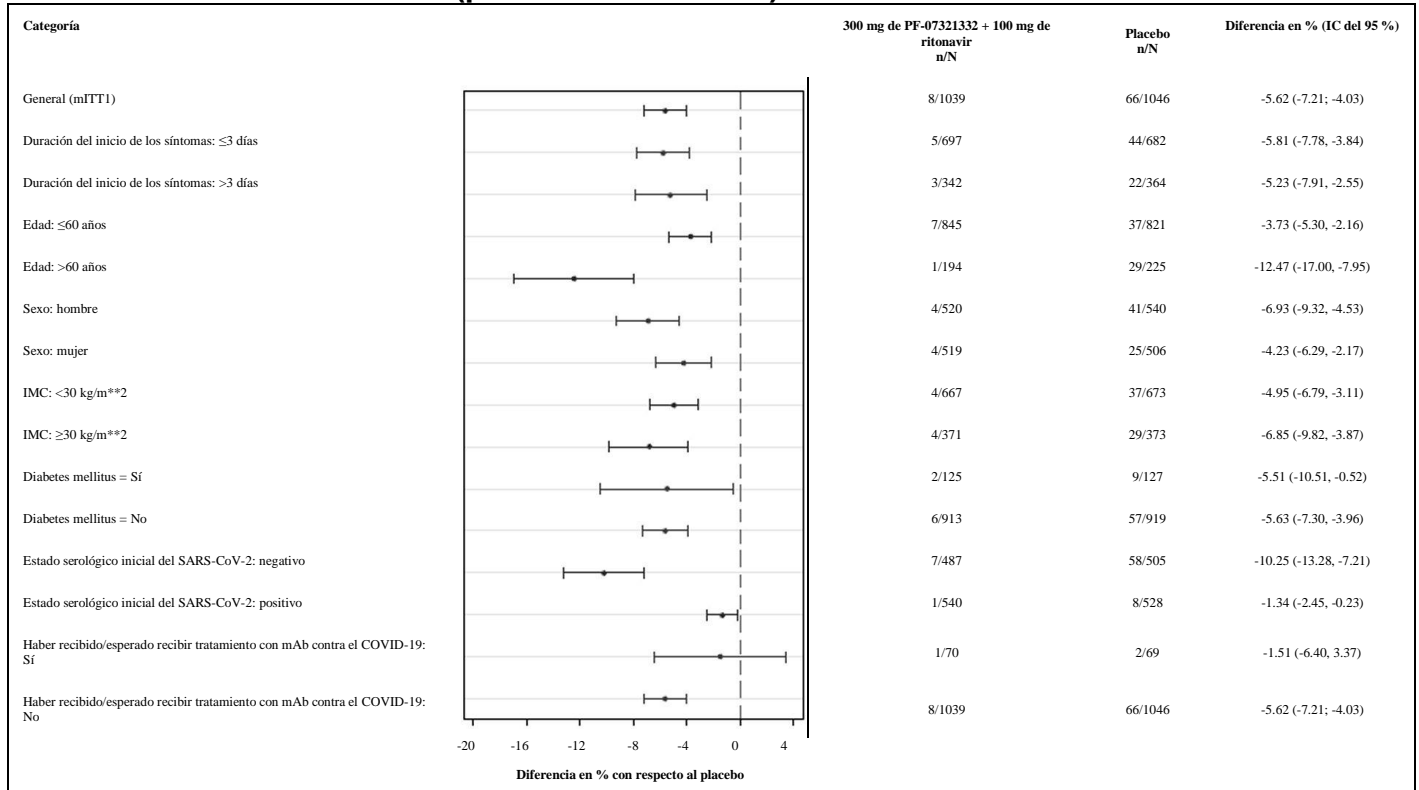
La determinación de la eficacia primaria se basó en un análisis provisional planificado de 780 sujetos en la población con mITT. La reducción del riesgo estimada fue del -6.3 %, con un IC del 95 % (-9.0 %, -3.6 %) y un valor de p bilateral de <0.0001 .

a. La proporción acumulada estimada de participantes hospitalizados o que murieron para el día 28 se calculó para cada grupo de tratamiento utilizando el método de Kaplan-Meier, en el que los sujetos sin hospitalización y estado de muerte hasta el día 28 se censuraron al momento de interrumpir el estudio.

Se observaron resultados congruentes en las poblaciones de análisis con mITT y mITT2. Se incluyó a un total de 1,379 sujetos en la población de análisis con mITT. Las tasas de eventos fueron 5/697 (0.72 %) en el grupo con PAXLOVID y 44/682 (6.45 %) en el grupo con placebo. La variante primaria del SARS-CoV-2 en ambos grupos de tratamiento fue delta (98 %), incluidos los clados 21J, 21A y 21I.

Se observaron tendencias similares entre los subgrupos de sujetos (*consulte la Figura 1*). Estos análisis de subgrupos se consideran exploratorios.

Figura 1: Adultos con COVID-19 tratados en un lapso de 5 días desde la aparición de los síntomas con hospitalización o muerte relacionadas con el COVID-19 por cualquier causa hasta el día 28 (protocolo C4671005)



N = número de participantes en la categoría del conjunto de análisis.

Todas las categorías se basan en la población con mITT1, excepto el tratamiento con mAb contra el COVID-19, que se basa en la población con mITT2.

La seropositividad se definía si los resultados eran positivos en el análisis Elecsys contra SARS-CoV-2 S o en el análisis Elecsys SARS-CoV-2 (N).

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

En relación con el placebo, el tratamiento con PAXLOVID se asoció a una disminución de aproximadamente 0.9 log₁₀ copias/ml mayor en los niveles de ARN viral en muestras nasofaríngeas hasta el día 5, y se observaron resultados similares en las poblaciones de análisis con mITT, mITT1 y mITT2.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Presentación

PAXLOVID consiste en comprimidos de nirmatrelvir envasados de manera concomitante con comprimidos de ritonavir. Se suministra en dos paquetes de dosis diferentes.

Los comprimidos de nirmatrelvir y los comprimidos de ritonavir se suministran en cavidades separadas del blíster en el mismo blíster a prueba de niños.

Paquete de dosis	Contenido	NDC	Descripción
300 mg de nirmatrelvir; 100 mg de ritonavir	Cada caja contiene: 30 comprimidos divididos en 5 blísteres de dosis diaria	0069-1085-30	Comprimidos de nirmatrelvir: comprimidos recubiertos ovalados, rosados, de liberación inmediata, que tienen grabado "PFE" de un lado y "3CL" del otro. Comprimidos de ritonavir: comprimidos recubiertos, ovalados, blancos, que tienen grabado el logotipo "a" y el código NK.
		O bien	
		0069-0345-30	Comprimidos de nirmatrelvir: comprimidos recubiertos ovalados, rosados, de liberación inmediata, que tienen grabado "PFE" de un lado y "3CL" del otro. Comprimidos de ritonavir: comprimidos recubiertos de color blanco a blanquecino con forma de cápsula, que tienen grabado "H" de un lado y "R9" del otro.
		Cada blíster^a contiene: 4 comprimidos de nirmatrelvir (150 mg cada uno) y 2 comprimidos de ritonavir (100 mg cada uno)	
O bien			
0069-0345-06	Comprimidos de nirmatrelvir: comprimidos recubiertos ovalados, rosados, de liberación inmediata, que tienen grabado "PFE" de un lado y "3CL" del otro. Comprimidos de ritonavir: comprimidos recubiertos de color blanco a blanquecino con forma de cápsula, que tienen grabado "H" de un lado y "R9" del otro.		

150 mg de nirmatrelvir; 100 mg de ritonavir	Cada caja contiene: 20 comprimidos divididos en 5 blísteres de dosis diaria	0069-1101-20	Comprimidos de nirmatrelvir: comprimidos recubiertos ovalados, rosados, de liberación inmediata, que tienen grabado “PFE” de un lado y “3CL” del otro. Comprimidos de ritonavir: comprimidos recubiertos, ovalados, blancos, que tienen grabado el logotipo “a” y el código NK.
	Cada blíster^a contiene: 2 comprimidos de nirmatrelvir (150 mg cada uno) y 2 comprimidos de ritonavir (100 mg cada uno)	0069-1101-04	Comprimidos de nirmatrelvir: comprimidos recubiertos ovalados, rosados, de liberación inmediata, que tienen grabado “PFE” de un lado y “3CL” del otro. Comprimidos de ritonavir: comprimidos recubiertos, ovalados, blancos, que tienen grabado el logotipo “a” y el código NK.

a. Indica qué comprimidos deben tomarse por la mañana y por la noche.

Almacenamiento y manipulación

Almacene a temperatura ambiente controlada según la Farmacopea de los Estados Unidos de 20 °C a 25 °C (68 °F a 77 °F); se permiten variaciones de 15 °C a 30 °C (59 °F a 86 °F).

17 INFORMACIÓN PARA ASESORAMIENTO DEL PACIENTE

Como profesional de la salud, debe comunicar al paciente y/o cuidador la información congruente con la “HOJA INFORMATIVA PARA PACIENTES, PADRES Y CUIDADORES”, y proporcionarles una copia de dicha hoja informativa antes de administrar PAXLOVID.

Reacciones de hipersensibilidad

Informe a los pacientes que se han informado anafilaxia y otras reacciones de hipersensibilidad, incluso después de una dosis única de PAXLOVID. Aconséjeles que discontinúen el fármaco e informen a su proveedor de atención médica al primer signo de erupción cutánea, urticaria u otras reacciones cutáneas, dificultad para tragar o respirar, cualquier hinchazón que sugiera angioedema (por ejemplo, hinchazón de los labios, la lengua, la cara, opresión en la garganta, ronquera) u otros síntomas de una reacción alérgica [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*].

Modificación de la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada

Para garantizar una administración de dosis adecuada en pacientes con insuficiencia renal moderada, indíqueles que tomarán un comprimido de 150 mg de nirmatrelvir con un comprimido de 100 mg de ritonavir juntos dos veces al día durante 5 días.

En caso de que el paquete de dosis de 100 mg/PAXLOVID de 150 mg no esté disponible, el farmacéutico debe consultar las instrucciones que se brindan tituladas “INFORMACIÓN IMPORTANTE SOBRE LA ENTREGA DE EUA DE PAXLOVID™ PARA PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL MODERADA” para la entrega de PAXLOVID a pacientes con insuficiencia

renal moderada [*consulte Posología y administración (2.2)*], y se debe informar a los pacientes que su blíster diario se ha modificado para garantizar que reciban la dosis correcta.

Interacciones farmacológicas

Informe a los pacientes que PAXLOVID puede interactuar con algunos fármacos y que su uso está contraindicado con algunos fármacos; por lo tanto, se debe aconsejar a los pacientes que informen a su proveedor de atención médica acerca del uso de cualquier medicamento recetado, de venta libre o a base de hierbas [*consulte Posología y administración (2.4), Contraindicaciones (4), Advertencias y precauciones (5.1) e Interacciones farmacológicas (7)*].

Instrucciones de administración

Informe a los pacientes que deben tomar PAXLOVID con o sin alimentos, según las instrucciones. Recomiende a los pacientes que traguen todos los comprimidos de PAXLOVID enteros y que no los mastiquen, rompan ni trituren. Alerta a los pacientes sobre la importancia de completar el ciclo de tratamiento entero de 5 días y continuar con el aislamiento de acuerdo con las recomendaciones de salud pública a fin de maximizar la depuración del virus y minimizar la transmisión del SARS-CoV-2. Si el paciente omite una dosis de PAXLOVID en el lapso de 8 horas luego del momento en que habitualmente se toma, el paciente debe tomarla lo antes posible y reanudar el cronograma de administración de dosis habitual. Si el paciente omite una dosis por más de 8 horas, no debe tomar la dosis omitida y, en su lugar, debe tomar la dosis siguiente a la hora programada habitualmente. El paciente no debe duplicar la dosis para compensar una dosis omitida [*consulte Posología y administración (2.1)*].

18 INFORMACIÓN DEL FABRICANTE

Para preguntas generales, visite el sitio web o llame al número de teléfono que se indica a continuación.

Sitio web	Número de teléfono
www.COVID19oralRx.com [código qr]	1-877-219-7225 (1-877-C19-PACK)

Para obtener información médica sobre PAXLOVID, visite www.pfizermedinfo.com o llame al 1-800-438-1985.



Distribuido por
Pfizer Labs
División de Pfizer Inc.
Nueva York, NY 10017

LAB-1492-11.0
Revisado: 26 de septiembre de 2022