



## DOCUMENTO LOCAL DE PRODUCTO

*Título de Documento de Producto:* Nirmatrelvir / Ritonavir tabletas recubiertas

*Documento de Producto No.:* SmPC: EMEA/H/C/005973/II/0036,  
EMEA/H/C/005973/II/0032,  
EMEA/H/C/005973/II/0042 y  
EMEA/H/C/005973/IB/0048

*Fecha de última revisión:* 26 de abril de 2023, 23 de junio de 2023, 14 de agosto de 2023 y 10 de octubre de 2023

*Reemplaza:* 15 de febrero de 2023

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Paxlovid® 150 mg + 100 mg tabletas recubiertas

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada tableta recubierta contiene 150 mg de nirmatrelvir.

Cada tableta recubierta contiene 100 mg de ritonavir.

#### Excipientes con efecto conocido

Cada tableta recubierta de 150 mg de nirmatrelvir contiene 176 mg de lactosa.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

#### Nirmatrelvir

Tableta recubierta.

#### Ritonavir

Tableta recubierta.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Paxlovid está indicado para el tratamiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en adultos que no requieren aporte de oxígeno suplementario y que tienen un riesgo alto de progresar a COVID-19 grave (ver sección 5.1).

#### 4.2 Posología y forma de administración

##### Posología

La dosis recomendada es de 300 mg de nirmatrelvir (dos tabletas recubiertas de 150 mg) con 100 mg de ritonavir (una tableta recubierta de 100 mg), tomadas todas juntas por vía oral cada 12 horas durante 5 días. Paxlovid se debe administrar lo antes posible tras el diagnóstico de COVID-19 y dentro de los 5 días posteriores al inicio de los síntomas. Se recomienda completar el tratamiento de 5 días incluso si el paciente requiere hospitalización por COVID-19 grave o crítica después de comenzar el tratamiento con Paxlovid.

Si el paciente olvida una dosis de Paxlovid y está dentro de las 8 horas posteriores a la hora en que lo

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

### Poblaciones especiales

#### *Insuficiencia renal*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (eGRF  $\geq$  60 mL/min a  $<$ 90 mL/min). En pacientes con insuficiencia renal moderada (eGRF  $\geq$  30 a  $<$ 60 mL/min), la dosis de Paxlovid se debe reducir a nirmatrelvir/ritonavir 150 mg/100 mg cada 12 horas durante 5 días para evitar la sobreexposición (este ajuste de dosis no ha sido evaluado clínicamente). Paxlovid no debe ser utilizado en pacientes con insuficiencia renal grave (eGRF  $<$ 30 mL/min, incluyendo pacientes con una insuficiencia renal en fase terminal [ESRD, por sus siglas en inglés] sometidos a hemodiálisis) (ver secciones 4.4 y 5.2).

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

El blíster diario tiene dos partes separadas que contienen dos tabletas recubiertas de nirmatrelvir y una tableta recubierta de ritonavir cada una, correspondiente a la administración diaria a la dosis estándar.

Por lo tanto, se debe alertar a los pacientes con insuficiencia renal moderada de que sólo tienen que tomar una tableta recubierta de nirmatrelvir con 1 tableta recubierta de ritonavir cada 12 horas.

#### *Insuficiencia hepática*

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

#### *Tratamiento concomitante con un régimen que contenga ritonavir o cobicistat*

No es necesario ajustar la dosis de Paxlovid. Los pacientes diagnosticados con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o el virus de la hepatitis C (VHC) que estén recibiendo un régimen que contenga ritonavir o cobicistat deben continuar su tratamiento según lo indicado.

#### *Población pediátrica*

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Paxlovid en pacientes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

### Forma de administración

Vía oral.

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

Paxlovid se puede tomar con o sin alimentos (ver sección 5.2). Las tabletas recubiertas se deben tragar enteras y no se deben masticar, partir ni triturar, ya que no hay datos disponibles actualmente.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

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

Los medicamentos cuyo aclaramiento dependa en gran medida del CYP3A y cuyas concentraciones elevadas se asocien con reacciones graves y/o potencialmente mortales.

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

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

- Antibióticos: rifampicina.
- Antineoplásicos: apalutamida.
- Anticonvulsivos: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína.
- Productos de fitoterapia: hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

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

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

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

##### Riesgo de reacciones adversas graves debido a interacciones con otros medicamentos

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

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

El inicio del tratamiento con Paxlovid, un inhibidor del CYP3A, en pacientes que reciben medicamentos metabolizados por el CYP3A o el inicio del tratamiento con medicamentos

metabolizados por el CYP3A en pacientes que ya reciben Paxlovid, puede aumentar las concentraciones plasmáticas de medicamentos metabolizados por el CYP3A (ver sección 4.5).

#### *La administración conjunta de Paxlovid con inhibidores de calcineurina e inhibidores de mTOR*

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

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

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

Estas interacciones pueden dar lugar a:

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

Ver la Tabla 1 para consultar los medicamentos que están contraindicados para su uso concomitante con nirmatrelvir/ritonavir y para consultar las interacciones potencialmente significativas con otros medicamentos (ver sección 4.5). Se debe considerar las interacciones potenciales con otros medicamentos antes y durante el tratamiento con Paxlovid; se deben revisar los medicamentos concomitantes durante el tratamiento con Paxlovid y se debe monitorizar al paciente para detectar cualquier reacción adversa relacionada con los medicamentos concomitantes.

#### Reacciones de hipersensibilidad

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

#### Insuficiencia renal grave

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

#### Insuficiencia hepática grave

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

#### Hepatotoxicidad

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

### Elevación de la presión arterial

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

### Riesgo de desarrollo de resistencia al VIH-1

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

### Excipientes

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

Las tabletas recubiertas de nirmatrelvir y ritonavir contienen cada una menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

### Efecto de otros medicamentos sobre Paxlovid

Nirmatrelvir y ritonavir son sustratos del CYP3A.

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

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

### Efectos de Paxlovid sobre otros medicamentos

#### *Medicamentos sustratos del CYP3A4*

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

#### *Medicamentos sustratos del CYP2D6*

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

#### *Medicamentos sustratos de la glicoproteína-P*

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

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

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

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

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

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

<b>Clase de medicamento</b>	<b>Medicamento dentro de la clase (Cambio de AUC, cambio de C<sub>máx</sub>)</b>	<b>Comentarios clínicos</b>
Antagonista del receptor Alfa <sub>1</sub> adrenérgico	↑Alfuzosina	El aumento de las concentraciones plasmáticas de alfuzosina puede dar lugar a hipotensión grave y, por tanto, está contraindicado (ver sección 4.3).
Derivados de la amfetamina	↑Anfetamina	Es probable que ritonavir dosificado como antirretroviral inhiba el CYP2D6 y, por lo tanto, se espera que aumente las concentraciones de amfetamina y sus derivados. Se recomienda una vigilancia estrecha de los efectos adversos cuando estos medicamentos se coadministran con Paxlovid.
Analgésicos	<p>↑Buprenorfina (57%, 77%)</p> <p>↑Fentanilo</p> <p>↓Metadona (36%, 38%)</p>	<p>Los aumentos de los niveles plasmáticos de buprenorfina y su metabolito activo no dieron lugar a cambios farmacodinámicos clínicamente significativos en una población de pacientes tolerantes a los opioides. Por lo tanto, puede que no sea necesario ajustar la dosis de buprenorfina cuando las dos se administran juntas.</p> <p>Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético inhibe el CYP3A4 y, por lo tanto, se espera que aumente las concentraciones plasmáticas de fentanilo. Se recomienda una vigilancia estrecha de los efectos terapéuticos y efectos adversos (incluida la depresión respiratoria) cuando se administra fentanilo de forma concomitante con ritonavir.</p> <p>Puede ser necesario aumentar la dosis de metadona cuando se administra de forma concomitante con ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético debido a la inducción de la glucuronidación. Se debe considerar el ajuste de la dosis en función de la</p>

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

Clase de medicamento	Medicamento dentro de la clase (Cambio de AUC, cambio de C <sub>máx</sub> )	Comentarios clínicos
	<p>↓Morfina</p> <p>↑Petidina</p> <p>↓Piroxicam</p>	<p>respuesta clínica del paciente al tratamiento con metadona.</p> <p>Los niveles de morfina pueden disminuir debido a la inducción de la glucuronidación por la administración concomitante con ritonavir como potenciador farmacocinético.</p> <p>La administración concomitante podría dar lugar a un aumento o prolongación de los efectos de los opioides. Si es necesario el uso concomitante, considere la reducción de la dosis de petidina. Vigile la depresión respiratoria y la sedación.</p> <p>Disminución de la exposición a piroxicam debido a la inducción del CYP2C9 por Paxlovid.</p>
Antianginoso	↑Ranolazina	Debido a la inhibición del CYP3A por ritonavir, se espera que aumenten las concentraciones de ranolazina. La administración concomitante con ranolazina está contraindicada (ver sección 4.3).
Antiarrítmicos	<p>↑Amiodarona,</p> <p>↑Dronedarona,</p> <p>↑Flecainida,</p> <p>↑Propafenona,</p> <p>↑Quinidina</p> <p>↑Digoxina</p>	<p>Es probable que la coadministración con ritonavir resulte en un aumento de las concentraciones plasmáticas de amiodarona, dronedarona, flecainida, propafenona y quinidina y, por lo tanto, está contraindicada (ver sección 4.3).</p> <p>Esta interacción puede deberse a la modificación del eflujo de digoxina mediado por la gp-P causado por ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético. Se espera que aumente la concentración de digoxina. Vigile los niveles de digoxina si es posible y la seguridad y eficacia de digoxina.</p>
Antiasmático	↓Teofilina (43%, 32%)	Puede ser necesario aumentar la dosis de teofilina cuando se administra concomitantemente con ritonavir, debido a la inducción del CYP1A2.
Antineoplásicos	↑Abemaciclib	Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición del CYP3A4 por ritonavir. Se debe evitar la administración concomitante de abemaciclib y Paxlovid. Si esta administración concomitante se considera inevitable, consulte las recomendaciones de ajuste de dosis en el documento local del producto de abemaciclib. Vigile las reacciones adversas relacionadas (ADRs, por sus siglas en inglés) de abemaciclib.

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

Clase de medicamento	Medicamento dentro de la clase (Cambio de AUC, cambio de C <sub>máx</sub> )	Comentarios clínicos
	↑Afatinib	Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) y la inhibición aguda de la gp-P por ritonavir. El grado de aumento del AUC y C <sub>máx</sub> depende del momento de la administración de ritonavir. Se debe tener precaución al administrar afatinib con Paxlovid (consulte el documento local del producto de afatinib). Monitorice las ADRs con afatinib.
	↑Apalutamida	Apalutamida es un inductor de moderado a potente del CYP3A4 y esto puede dar lugar a una disminución de la exposición de nirmatrelvir/ritonavir y a una pérdida potencial de la respuesta virológica. Además, las concentraciones séricas de apalutamida pueden aumentar cuando se coadministra con ritonavir, lo que puede dar lugar a potenciales eventos adversos graves, incluyendo convulsiones. El uso concomitante de Paxlovid con apalutamida está contraindicado (ver sección 4.3).
	↑Ceritinib	Las concentraciones séricas de ceritinib pueden aumentar debido a la inhibición del CYP3A y gp-P por ritonavir. Se debe tener precaución al administrar ceritinib con Paxlovid. Consulte las recomendaciones de ajuste de dosis en el documento local del producto de ceritinib. Monitorice las ADRs de ceritinib.
	↑Dasatinib,	
	↑Nilotinib,	
	↑Vinblastina,	
	↑Vincristina	Las concentraciones séricas pueden aumentar cuando se administran concomitantemente con ritonavir, lo que puede aumentar la incidencia de acontecimientos adversos.
	↑Encorafenib	Las concentraciones séricas de encorafenib pueden aumentar cuando se coadministra con ritonavir, lo que puede aumentar el riesgo de toxicidad, incluido el riesgo de acontecimientos adversos graves como la prolongación del intervalo QT. Se debe evitar la administración concomitante de encorafenib y ritonavir. Si se considera que el beneficio supera el riesgo y se debe usar ritonavir, se debe vigilar estrechamente a los pacientes para garantizar su seguridad.
	↑Fostamatinib	La administración concomitante de fostamatinib con ritonavir puede aumentar la exposición al metabolito de fostamatinib R406, lo que da lugar a acontecimientos adversos relacionados con la administración como, por ejemplo,



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

Clase de medicamento	Medicamento dentro de la clase (Cambio de AUC, cambio de C <sub>máx</sub> )	Comentarios clínicos
	<p>↑Ibrutinib</p> <p>↑Neratinib</p> <p>↑Venetoclax</p>	<p>hepatotoxicidad, neutropenia, hipertensión arterial o diarrea. Consulte las recomendaciones de reducción de dosis en el documento local del producto de fostamatinib si se producen tales acontecimientos.</p> <p>Las concentraciones séricas de ibrutinib pueden aumentar debido a la inhibición del CYP3A por ritonavir, lo que aumenta el riesgo de toxicidad, incluido el riesgo de síndrome de lisis tumoral. Se debe evitar la coadministración de ibrutinib y ritonavir. Si se considera que el beneficio supera el riesgo y se debe usar ritonavir, reduzca la dosis de ibrutinib a 140 mg y vigile al paciente estrechamente por si presentara toxicidad.</p> <p>Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición del CYP3A4 por ritonavir. El uso concomitante de neratinib con Paxlovid está contraindicado debido a reacciones graves y/o potencialmente mortales, incluyendo la hepatotoxicidad (ver sección 4.3).</p> <p>Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición del CYP3A por ritonavir, lo que aumenta el riesgo de síndrome de lisis tumoral con la dosis de inicio y durante la fase de escalado y está por lo tanto contraindicado (ver sección 4.3 y consultar el documento local del producto de venetoclax). Para los pacientes que han completado la fase de escalado y están recibiendo una dosis diaria constante de venetoclax, reduzca la dosis de venetoclax, al menos en un 75% cuando se use con inhibidores potentes del CYP3A (consulte las instrucciones de administración en el documento local del producto de venetoclax).</p>
Anticoagulantes	<p>↑Dabigatrán (94%, 133%)*</p> <p>↑Rivaroxabán (153%, 53%)</p>	<p>Se espera que la administración concomitante de Paxlovid aumente las concentraciones de dabigatrán, que resultaría en un aumento del riesgo de hemorragia. Reduzca la dosis de dabigatrán o evite el uso concomitante. Consulte el documento local del producto de dabigatrán para obtener más información.</p> <p>La inhibición del CYP3A y gp-P conlleva el aumento de los niveles plasmáticos y de los efectos farmacodinámicos de rivaroxabán, lo que puede dar lugar a un aumento del riesgo de hemorragia. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Paxlovid en pacientes que reciben rivaroxabán.</p>

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

Clase de medicamento	Medicamento dentro de la clase (Cambio de AUC, cambio de C <sub>máx</sub> )	Comentarios clínicos
	Warfarina, ↑↓S-Warfarina (9%, 9%), ↓↔R-Warfarina (33%)	La inducción del CYP1A2 y del CYP2C9 da lugar a niveles reducidos de R-warfarina, mientras se observa un pequeño efecto farmacocinético sobre S-warfarina cuando se administra concomitantemente con ritonavir. La disminución de los niveles de R-warfarina puede dar lugar a una reducción de la anticoagulación, por lo que se recomienda monitorizar los parámetros de anticoagulación cuando warfarina se coadministra con ritonavir.
Anticonvulsivos	Carbamazepina*, Fenobarbital, Fenitoína  ↓Divalproex, Lamotrigina, Fenitoína	Carbamazepina reduce el AUC y la C <sub>máx</sub> de nirmatrelvir en un 55% y un 43%, respectivamente. Fenobarbital y fenitoína son inductores potentes del CYP3A4 y esto puede dar lugar a una disminución de la exposición de nirmatrelvir y ritonavir y una pérdida potencial de la respuesta virológica. El uso concomitante de carbamazepina, fenobarbital y fenitoína con Paxlovid está contraindicado (ver sección 4.3).  Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético induce la oxidación por CYP2C9 y la glucuronidación y, por lo tanto, se espera que disminuya las concentraciones plasmáticas de los anticonvulsivos. Se recomienda una vigilancia estrecha de los niveles séricos o de los efectos terapéuticos cuando estos medicamentos se administran concomitantemente con ritonavir. Fenitoína puede disminuir los niveles séricos de ritonavir.
Anticorticosteroides	↑Ketoconazol (3,4 veces, 55%)	Ritonavir inhibe el metabolismo de ketoconazol mediado por el CYP3A. Debido a la mayor incidencia de reacciones adversas gastrointestinales y hepáticas, se debe considerar una reducción de la dosis de ketoconazol cuando se coadministra con ritonavir.
Antidepresivos	↑Amitriptilina, Fluoxetina, Imipramina, Nortriptilina, Paroxetina, Sertralina	Es probable que ritonavir dosificado como antirretroviral inhiba el CYP2D6 y, por lo tanto, se espera que aumente las concentraciones de imipramina, amitriptilina, nortriptilina, fluoxetina, paroxetina o sertralina. Se recomienda una vigilancia estrecha de los efectos terapéuticos y efectos adversos cuando estos medicamentos se administran concomitantemente con dosis antirretrovirales de ritonavir (ver sección 4.4).

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

<b>Clase de medicamento</b>	<b>Medicamento dentro de la clase (Cambio de AUC, cambio de C<sub>máx</sub>)</b>	<b>Comentarios clínicos</b>
Medicamentos para la gota	↑Colchicina	Se espera que aumenten las concentraciones de colchicina cuando se administra concomitantemente con ritonavir. Se han notificado interacciones farmacológicas potencialmente mortales y mortales en pacientes tratados con colchicina y ritonavir (inhibición del CYP3A4 y gp-P). El uso concomitante de colchicina con Paxlovid está contraindicado (ver sección 4.3).
Antiviral para el VHC	↑Glecaprevir/pibrentasvir	Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición de la gp-P, BCRP y OATP1B por ritonavir. No se recomienda la administración concomitante de glecaprevir/pibrentasvir y Paxlovid debido a un mayor riesgo de aumento de ALT relacionado con una mayor exposición a glecaprevir.
Antihistamínicos	↑Fexofenadina  ↑Loratadina  ↑Terfenadina	Ritonavir puede modificar el flujo de fexofenadina mediado por la gp-P cuando se administra como potenciador farmacocinético, lo que aumenta las concentraciones de fexofenadina.  Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético inhibe el CYP3A y, por lo tanto, se espera que aumente las concentraciones plasmáticas de loratadina. Se recomienda una vigilancia estrecha de los efectos terapéuticos y efectos adversos cuando loratadina se administra de forma concomitante con ritonavir.  Aumento de las concentraciones plasmáticas de terfenadina. Por lo tanto, aumenta el riesgo de arritmias graves por este agente y, por lo tanto, el uso concomitante con Paxlovid está contraindicado (ver sección 4.3).
Antirretrovirales	↑Efavirenz (21%)  ↑Maraviroc (161%, 28%)	Se ha observado una mayor frecuencia de reacciones adversas (p. ej., mareos, náuseas, parestesia) y anomalías en las pruebas de laboratorio (enzimas hepáticas elevadas) cuando efavirenz se administra de forma concomitante con ritonavir.  Ritonavir aumenta los niveles séricos de maraviroc debido a la inhibición del CYP3A. Maraviroc se puede administrar con ritonavir para aumentar la exposición a maraviroc. Para más información, consulte el documento local del producto de maraviroc.

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

Clase de medicamento	Medicamento dentro de la clase (Cambio de AUC, cambio de C <sub>máx</sub> )	Comentarios clínicos
	<p>↓Raltegravir (16%, 1%)</p> <p>↓Zidovudina (25%, ND)</p>	<p>La administración concomitante de ritonavir y raltegravir da lugar a una leve reducción de los niveles de raltegravir.</p> <p>Ritonavir puede inducir la glucuronidación de zidovudina, resultando en unos niveles ligeramente reducidos de zidovudina. No debería ser necesario modificar la dosis.</p>
Antiinfecciosos	<p>↓Atovacuona</p> <p>↑Bedaquilina</p> <p>↑Claritromicina (77%, 31%), ↓Metabolito de claritromicina 14-OH (100%, 99%)</p> <p>Delamanid</p>	<p>Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético induce la glucuronidación y, como resultado, se espera que disminuya las concentraciones plasmáticas de atovacuona. Se recomienda una vigilancia estrecha de los niveles séricos o de los efectos terapéuticos cuando se administra de forma concomitante atovacuona con ritonavir.</p> <p>No se dispone de ningún estudio de interacción con ritonavir solo. Debido al riesgo de acontecimientos adversos relacionados con bedaquilina, se debe evitar la administración concomitante. Si el beneficio supera el riesgo, la administración concomitante de bedaquilina con ritonavir se debe realizar con precaución. Se recomienda un control electrocardiográfico más frecuente y un control de las transaminasas (ver el documento local del producto de bedaquilina).</p> <p>Debido al gran margen terapéutico de claritromicina, no debería ser necesaria una reducción de la dosis en pacientes con una función renal normal. Las dosis de claritromicina superiores a 1 g al día no se deben coadministrar con ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético. Para los pacientes con insuficiencia renal con un aclaramiento de creatinina de 30 a 60 mL/min, se debe considerar una reducción de la dosis de claritromicina del 50% (ver sección 4.2 para pacientes con insuficiencia renal grave).</p> <p>No se dispone de ningún estudio de interacción con ritonavir solo. En un estudio de interacción farmacológica en voluntarios sanos de delamanid 100 mg dos veces al día y lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día durante 14 días, la exposición del metabolito de delamanid DM-6705 aumentó en un 30%. Debido al riesgo de prolongación del intervalo QTc relacionado con DM-6705, si se considera necesaria la administración concomitante de delamanid con ritonavir, se recomienda un</p>

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

Clase de medicamento	Medicamento dentro de la clase (Cambio de AUC, cambio de C <sub>máx</sub> )	Comentarios clínicos
	<p>↑Eritromicina, ↑Itraconazol*</p> <p>↑Ácido fusídico</p> <p>↑Rifabutina (4 veces, 2,5 veces), ↑Metabolito 25-<i>O</i>-desacetil rifabutina (38 veces, 16 veces)</p> <p>Rifampicina</p> <p>Sulfametoxazol/ trimetoprima</p> <p>↓Voriconazol (39%, 24%)</p>	<p>control del ECG muy frecuente durante todo el periodo de tratamiento con Paxlovid (ver sección 4.4 y consultar el documento local del producto de delamanid).</p> <p>Itraconazol aumenta el AUC y la C<sub>máx</sub> de nirmatrelvir en un 39% y un 19%, respectivamente. Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético inhibe el CYP3A4 y, como resultado, se espera que aumenten las concentraciones plasmáticas de itraconazol y eritromicina. Se recomienda una vigilancia estrecha de los efectos terapéuticos y efectos adversos cuando eritromicina o itraconazol se administran de forma concomitante con ritonavir.</p> <p>Es probable que la coadministración con ritonavir produzca un aumento de las concentraciones plasmáticas tanto del ácido fusídico como de ritonavir y, por lo tanto, está contraindicada (ver sección 4.3).</p> <p>Debido al gran aumento del AUC de rifabutina, puede estar indicada una reducción de la dosis de rifabutina a 150 mg 3 veces por semana cuando se coadministra con ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético.</p> <p>Rifampicina es un potente inductor del CYP3A4 y esto puede dar lugar a una disminución de la exposición a nirmatrelvir/ritonavir y una pérdida potencial de la respuesta virológica. El uso concomitante de rifampicina con Paxlovid está contraindicado (ver sección 4.3).</p> <p>No debería ser necesario modificar la dosis de sulfametoxazol/trimetoprima durante el tratamiento concomitante con ritonavir.</p> <p>Se debe evitar la administración concomitante de voriconazol y ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético, a menos que una evaluación del beneficio/riesgo para el paciente justifique el uso de voriconazol.</p>
Antipsicóticos	<p>↑Clozapina, ↑Pimozida</p> <p>↑Haloperidol,</p>	<p>Es probable que la administración concomitante de ritonavir dé lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de clozapina o pimozida y, por lo tanto, está contraindicada (ver sección 4.3).</p>

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

Clase de medicamento	Medicamento dentro de la clase (Cambio de AUC, cambio de C <sub>máx</sub> )	Comentarios clínicos
	<p>↑Risperidona, ↑Tioridazina</p> <p>↑Lurasidona</p> <p>↑Quetiapina</p>	<p>Es probable que ritonavir inhiba el CYP2D6 y, por lo tanto, se espera que aumente las concentraciones de haloperidol, risperidona y tioridazina. Se recomienda una vigilancia estrecha de los efectos terapéuticos y efectos adversos cuando estos medicamentos se administran concomitantemente con dosis antirretrovirales de ritonavir.</p> <p>Debido a la inhibición del CYP3A por ritonavir, se espera que aumenten las concentraciones de lurasidona. La administración concomitante con lurasidona está contraindicada (ver sección 4.3).</p> <p>Debido a la inhibición del CYP3A por ritonavir, se espera que aumenten las concentraciones de quetiapina. La administración concomitante de Paxlovid y quetiapina está contraindicada, ya que puede aumentar la toxicidad de quetiapina (ver sección 4.3).</p>
Agentes de hiperplasia benigna de próstata	↑Silodosina	La administración concomitante está contraindicada debido a la posibilidad de hipotensión postural (ver sección 4.3).
Agonista β <sub>2</sub> (acción prolongada)	↑Salmeterol	Ritonavir inhibe el CYP3A4 y, por lo tanto, se espera un fuerte aumento de las concentraciones plasmáticas de salmeterol. Por consiguiente, no se recomienda el uso concomitante.
Antagonistas de los canales de calcio	<p>↑Amlodipino, ↑Diltiazem, ↑Nifedipino</p> <p>↑Lercanidipino</p>	<p>Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético o como antirretroviral inhibe el CYP3A4 y, por lo tanto, se espera que aumente las concentraciones plasmáticas de los antagonistas del calcio. Se recomienda un control estrecho de los efectos terapéuticos y efectos adversos cuando amlodipino, diltiazem o nifedipino se administran concomitantemente con ritonavir.</p> <p>Se debe evitar la administración concomitante de lercanidipino y Paxlovid.</p>
Agentes cardiovasculares	<p>↑Eplerenona</p> <p>↑Ivabradina</p>	<p>La administración concomitante con eplerenona está contraindicada debido al potencial de hiperpotasemia (ver sección 4.3).</p> <p>La administración concomitante con ivabradina está contraindicada debido a la posibilidad de bradicardia o alteraciones de la conducción (ver sección 4.3).</p>

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

<b>Clase de medicamento</b>	<b>Medicamento dentro de la clase (Cambio de AUC, cambio de C<sub>máx</sub>)</b>	<b>Comentarios clínicos</b>
Antagonistas de los receptores de endotelina	↑Bosentán  ↑Riociguat	La administración concomitante de bosentán y ritonavir puede aumentar las concentraciones máximas de bosentán en estado estacionario (C <sub>máx</sub> ) y el AUC.  Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición del CYP3A y gp-P por ritonavir. No se recomienda la administración concomitante de riociguat con Paxlovid (consultar el documento local del producto de riociguat).
Derivados ergóticos	↑Dihidroergotamina, ↑Ergonovina, ↑Ergotamina, ↑Metilergonovina	Es probable que la administración concomitante de ritonavir dé lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de los derivados ergóticos y, por lo tanto, está contraindicada (ver sección 4.3).
Agente para la motilidad GI	↑Cisaprida	Aumento de las concentraciones plasmáticas de cisaprida. Por lo tanto, aumenta el riesgo de arritmias graves por este agente y, por lo tanto, el uso concomitante con Paxlovid está contraindicado (ver sección 4.3).
Productos de a base de plantas	Hierba de San Juan	Preparados a base de plantas que contengan hierba de San Juan ( <i>Hypericum perforatum</i> ) debido al riesgo de disminución de las concentraciones plasmáticas y reducción de los efectos clínicos de nirmatrelvir y ritonavir y, por lo tanto, está contraindicado el uso concomitante con Paxlovid (ver sección 4.3).

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

<b>Clase de medicamento</b>	<b>Medicamento dentro de la clase (Cambio de AUC, cambio de C<sub>máx</sub>)</b>	<b>Comentarios clínicos</b>
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	↑Atorvastatina, Fluvastatina, Lovastatina, Pravastatina, Rosuvastatina, Simvastatina	<p>Se espera que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa que dependen en gran medida del metabolismo del CYP3A, como lovastatina y simvastatina, tengan un marcado aumento de las concentraciones plasmáticas cuando se coadministran con ritonavir dosificado como antirretroviral o como potenciador farmacocinético. Dado que las concentraciones elevadas de lovastatina y simvastatina pueden predisponer a los pacientes a padecer miopatías, incluida la rabdomiólisis, la combinación de estos medicamentos con ritonavir está contraindicada (ver sección 4.3).</p> <p>La atorvastatina depende menos del CYP3A para el metabolismo. Aunque la eliminación de rosuvastatina no depende del CYP3A, se ha notificado un aumento de la exposición a rosuvastatina con la administración concomitante de ritonavir. El mecanismo de esta interacción no está claro, pero puede ser el resultado de la inhibición del transportador. Cuando se usa con ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético o como antirretroviral, se deben administrar las dosis más bajas posibles de atorvastatina o rosuvastatina. El metabolismo de pravastatina y fluvastatina no depende del CYP3A y no se esperan interacciones con ritonavir. Si está indicado el tratamiento con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, se recomienda pravastatina o fluvastatina.</p>
Anticonceptivo hormonal	↓Etinilestradiol (40%, 32%)	Debido a reducciones en las concentraciones de etinilestradiol, se deben considerar métodos anticonceptivos de barrera u otros métodos no hormonales con el uso concomitante de ritonavir cuando se dosifica como antirretroviral o como potenciador farmacocinético. Es probable que ritonavir cambie el perfil de hemorragia uterina y reduzca la eficacia de los anticonceptivos que contienen estradiol.
Inmunosupresores	↑Voclosporina	La administración concomitante está contraindicada debido al potencial de nefrotoxicidad aguda y/o crónica (ver sección 4.3).



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

<b>Clase de medicamento</b>	<b>Medicamento dentro de la clase (Cambio de AUC, cambio de C<sub>máx</sub>)</b>	<b>Comentarios clínicos</b>
	<p>Inhibidores de calcineurina:  ↑Ciclosporina,  ↑Tacrolimus</p> <p>Inhibidores de mTOR:  ↑Everolimus  ↑Sirolimus</p>	<p>Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético inhibe el CYP3A4 y, por lo tanto, se espera que aumente las concentraciones plasmáticas de ciclosporina, everolimus, sirolimus y tacrolimus. Esta coadministración solo debe considerarse con un control estrecho y regular de las concentraciones séricas de los inmunosupresores, para reducir la dosis del inmunosupresor de acuerdo con las últimas directrices y para evitar la sobreexposición y el posterior aumento de las reacciones adversas graves del inmunosupresor. Es importante que se realice un seguimiento estrecho y regular no solo durante la coadministración con Paxlovid, sino también después del tratamiento con Paxlovid. Como se recomienda en general para el manejo de la interacción farmacológica, se requiere la consulta de un grupo multidisciplinario para manejar la complejidad de esta coadministración (ver sección 4.4).</p>
Medicamentos para la migraña	↑Eletriptán	La administración concomitante de eletriptán dentro, como mínimo, de las 72 horas siguientes a la administración de Paxlovid está contraindicada debido a la posibilidad de reacciones adversas graves, incluidos acontecimientos cardiovasculares y cerebrovasculares (ver sección 4.3).
Agentes modificadores de lípidos	↑Lomitapida	Los inhibidores del CYP3A4 aumentan la exposición a lomitapida, y los inhibidores potentes aumentan la exposición aproximadamente 27 veces. Debido a la inhibición del CYP3A por ritonavir, se espera que aumenten las concentraciones de lomitapida. El uso concomitante de Paxlovid con lomitapida está contraindicado (ver el documento local del producto de lomitapida) (ver sección 4.3).
Inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE5)	↑Avanafil (13 veces, 2,4 veces) ↑Sildenafil (11 veces, 4 veces) ↑Tadalafil (124%, ↔) ↑Vardenafil (49 veces, 13 veces)	El uso concomitante de avanafil, sildenafil, tadalafil y vardenafil con Paxlovid está contraindicado (ver sección 4.3).
Sedantes/somníferos	↑Alprazolam (2,5 veces, ↔)	El metabolismo de alprazolam se inhibe tras la introducción de ritonavir. Se debe tener precaución durante los primeros días cuando se administra de forma concomitante alprazolam con ritonavir dosificado como antirretroviral o

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

Clase de medicamento	Medicamento dentro de la clase (Cambio de AUC, cambio de C <sub>máx</sub> )	Comentarios clínicos
	<p>↑Bupiriona</p> <p>↑Clorazepato, ↑Diazepam, ↑Estazolam, ↑Flurazepam</p> <p>↑Midazolam oral (1330%, 268%)* y midazolam parenteral</p> <p>↑Triazolam (&gt;20 veces, 87%)</p>	<p>como potenciador farmacocinético, antes de que se desarrolle la inducción del metabolismo de alprazolam.</p> <p>Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético o como antirretroviral inhibe el CYP3A y, por lo tanto, se espera que aumente las concentraciones plasmáticas de bupiriona. Se recomienda una vigilancia estrecha de los efectos terapéuticos y efectos adversos cuando bupiriona se administra de forma concomitante con ritonavir.</p> <p>Es probable que la coadministración de ritonavir dé lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de clorazepato, diazepam, estazolam y flurazepam y, por lo tanto, está contraindicada (ver sección 4.3).</p> <p>Midazolam se metaboliza en gran parte por el CYP3A4. La coadministración con Paxlovid puede causar un gran aumento en la concentración de midazolam. Se espera que las concentraciones plasmáticas de midazolam sean significativamente más altas cuando midazolam se administra por vía oral. Por lo tanto, la administración concomitante de Paxlovid con midazolam oral está contraindicada (ver sección 4.3) y se debe coadministrar con precaución con midazolam parenteral. Los datos del uso concomitante de midazolam parenteral con otros inhibidores de la proteasa sugieren un posible aumento de 3 a 4 veces en los niveles plasmáticos de midazolam. Si Paxlovid se administra concomitantemente con midazolam parenteral, se debe realizar en una unidad de cuidados intensivos (UCI) o en un entorno similar que garantice una estrecha vigilancia clínica y un tratamiento médico adecuado en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Se debe considerar el ajuste de la dosis de midazolam, especialmente si se administra más de una dosis única de midazolam.</p> <p>Es probable que la administración concomitante de ritonavir dé lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de triazolam y, por lo tanto, está contraindicada (ver sección 4.3).</p>



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

<b>Clase de medicamento</b>	<b>Medicamento dentro de la clase (Cambio de AUC, cambio de C<sub>máx</sub>)</b>	<b>Comentarios clínicos</b>
	↑Prednisolona (28%, 9%)	aumente las concentraciones plasmáticas de dexametasona. Se recomienda una vigilancia estrecha de los efectos terapéuticos y efectos adversos cuando se administra dexametasona concomitantemente con ritonavir.  Se recomienda una vigilancia estrecha de los efectos terapéuticos y efectos adversos cuando se administra prednisolona concomitantemente con ritonavir. El AUC del metabolito prednisolona aumentó en un 37% y un 28% después de 4 y 14 días de tratamiento con ritonavir, respectivamente.
Terapia sustitutiva de hormona tiroidea	Levotiroxina	Se han notificado casos poscomercialización que indican una posible interacción entre ritonavir y los medicamentos que contienen levotiroxina. Se debe vigilar la hormona estimulante tiroidea (TSH) en pacientes tratados con levotiroxina al menos durante el primer mes después de iniciar y/o finalizar el tratamiento con ritonavir.
Antagonistas de los receptores de vasopresina	↑Tolvaptán	La administración concomitante está contraindicada debido al potencial de deshidratación, hipovolemia e hiperpotasemia (ver sección 4.3).

Abreviaturas: ALT = alanina aminotransferasa, AUC = área bajo la curva.

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

#### 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Mujeres en edad fértil

No existen datos sobre el uso de Paxlovid en mujeres embarazadas que permitan dar información sobre el riesgo de presentar problemas en el desarrollo relacionados con el medicamento; las mujeres en edad fértil deben evitar quedar embarazadas durante el tratamiento con Paxlovid y, como medida de precaución, hasta 7 días después de finalizar el tratamiento con Paxlovid.

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

##### Embarazo

Hay datos limitados del uso de Paxlovid en mujeres embarazadas.

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

El gran número de mujeres expuestas a ritonavir durante el embarazo indica que no hay un aumento en

la tasa de anomalías congénitas en comparación con las tasas observadas en los sistemas de vigilancia de anomalías congénitas poblacionales.

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

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

#### Lactancia

No hay datos sobre el uso de Paxlovid en mujeres en periodo de lactancia.

Se desconoce si nirmatrelvir está presente en la leche materna humana o animal, y también se desconocen sus efectos en recién nacidos/ lactantes o sus efectos sobre la producción de leche materna. Los limitados datos publicados han notificado que ritonavir está presente en la leche materna humana. No se dispone de información sobre los efectos de ritonavir en recién nacidos/lactantes o en la producción de leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Paxlovid y, como medida de precaución, hasta 7 días después de finalizar el tratamiento con Paxlovid.

#### Fertilidad

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

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

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

### **4.8 Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

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

#### Tabla de reacciones adversas

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

Las reacciones adversas de la Tabla 2 se enumeran a continuación según la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Tabla 2: Reacciones adversas con Paxlovid**

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Categoría de frecuencia</b>	<b>Reacciones adversas</b>
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad incluyendo prurito y erupción
	Raros	Anafilaxia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Disgeusia, cefalea
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Hipertensión arterial
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea, vómitos, náuseas
	Poco frecuentes	Dolor abdominal
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Raros	Malestar general

#### Informe de presuntas reacciones adversas

Informar presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite el monitoreo constante de la relación riesgo/beneficio del medicamento.

Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas según los requisitos locales de su país.

#### **4.9 Sobredosis**

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

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico y Código ATC: Antivirales de uso sistémico, inhibidores de la proteasa, código ATC: J05AE30.

#### Mecanismo de acción

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

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

#### Actividad antiviral

Nirmatrelvir presentó actividad antiviral contra la infección por SARS-CoV-2 de células epiteliales bronquiales humanas normales diferenciadas (dNHBE, por sus siglas en inglés), una línea celular epitelial alveolar de pulmón humano primaria (valor EC<sub>50</sub> de 61,8 nM y valor EC<sub>90</sub> de 181 nM) después de 3 días de exposición al fármaco.

Se evaluó la actividad antiviral de nirmatrelvir frente a las subvariantes de Ómicron BA.2, BA.2.12.1, BA.4, BA.4.6, BA.5, BF.7 (P252L+F294L), BF.7 (T243I), BQ.1.11, BQ.1 y XBB.1.5 en células Vero E6-TMPRSS2 en presencia de un inhibidor de la gp-P. Nirmatrelvir tuvo un valor de mediana de la

EC<sub>50</sub> de 83 nM (intervalo: 39-146 nM) frente a las sub-variantes de Ómicron, lo que refleja cambios de  $\leq 1,5$  veces el valor de EC<sub>50</sub> en relación con el aislado USA-WA1/2020.

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

#### *Resistencia antiviral en cultivos celulares y ensayos bioquímicos*

Se han identificado residuos de la M<sup>pro</sup> del SARS-CoV-2 potencialmente asociados con la resistencia a nirmatrelvir mediante varios métodos, incluyendo la selección de resistencia al SARS-CoV-2, las pruebas en virus SARS-CoV-2 recombinantes con sustituciones en la M<sup>pro</sup> y pruebas bioquímicas con M<sup>pro</sup> del SARS-CoV-2 recombinante con aminoácidos sustituidos. La tabla 3 indica las sustituciones en la M<sup>pro</sup> y las combinaciones de sustituciones en la M<sup>pro</sup> que se han observado en SARS-CoV-2 seleccionadas por nirmatrelvir en cultivo celular. Las sustituciones individuales en la M<sup>pro</sup> se enumeran independientemente de si se produjeron solas o en combinación con otras sustituciones en la M<sup>pro</sup>. Se advierte que las sustituciones S301P y T304I en la M<sup>pro</sup> se superponen a las posiciones P6 y P3 del sitio de escisión nsp5/nsp6 ubicado en el C-terminal de la M<sup>pro</sup>. Las sustituciones en otros sitios de escisión de la M<sup>pro</sup> no se han relacionado con la resistencia a nirmatrelvir en cultivos celulares. Se desconoce la importancia clínica de estas sustituciones.

**Tabla 3: Sustituciones de aminoácidos en la M<sup>pro</sup> del SARS-CoV-2 seleccionadas por nirmatrelvir en cultivo celular (con un cambio en la EC<sub>50</sub> >5 veces)**

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

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

#### Rebote de carga viral

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

#### Eficacia clínica

La eficacia de Paxlovid se basa en el análisis intermedio y en el análisis final de EPIC-HR, un estudio en fase 2/3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 2010 participantes adultos sintomáticos no hospitalizados con un diagnóstico confirmado por laboratorio de infección por SARS-CoV-2. Los participantes elegibles tenían 18 años y más con al menos 1 de los siguientes factores de riesgo de evolucionar a enfermedad grave: diabetes, sobrepeso (IMC >25 kg/m<sup>2</sup>), enfermedad pulmonar crónica (incluido el asma), enfermedad renal crónica, fumador en activo, enfermedad inmunosupresora o tratamiento inmunosupresor, enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial,

anemia de células falciformes, trastornos del desarrollo neurológico, cáncer activo, dependencia médica de soporte tecnológico, o con 60 años y más independientemente de las comorbilidades. Se incluyeron en el estudio a los participantes con un inicio de síntomas de COVID-19 de  $\leq 5$  días. El estudio excluyó a las personas con antecedentes de infección o vacunación previa por COVID-19.

Los participantes fueron aleatorizados (1:1) para recibir Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg) o placebo por vía oral cada 12 horas durante 5 días. La variable primaria de eficacia fue la proporción de participantes con hospitalización relacionada con COVID-19 o muerte por cualquier causa hasta el día 28. El análisis se realizó en el conjunto de análisis por intención de tratar modificado (mITT, por sus siglas en inglés) (todos los participantes tratados con  $\leq 3$  días desde el inicio de los síntomas que al inicio del estudio no recibieron ni se esperaba que recibieran tratamiento terapéutico con mAb para la COVID-19), el conjunto de análisis por mITT1 (todos los participantes tratados en  $\leq 5$  días desde el inicio de los síntomas que al inicio del estudio no recibieron ni se esperaba que recibieran tratamiento terapéutico con mAb para la COVID-19) y el conjunto de análisis por mITT2 (todos los participantes tratados con inicio de síntomas de  $\leq 5$  días).

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

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

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

La Tabla 4 proporciona los resultados de la variable primaria en la población del análisis por mITT1 para el conjunto completo de datos al completar el estudio final.



**Tabla 4: Resultados de eficacia en adultos no hospitalizados con COVID-19 tratados dentro de los 5 días del inicio de los síntomas que no recibieron tratamiento con mAb para COVID-19 al inicio del estudio (conjunto de análisis por mITT1<sup>b</sup>)**

	<b>Paxlovid (N = 977)</b>	<b>Placebo (N = 989)</b>
Hospitalización relacionada con COVID-19 o muerte por cualquier causa hasta el día 28		
n (%)	9 (0,9%)	64 (6,5%)
Reducción relativa al placebo <sup>a</sup> (IC 95%), %	-5,64 (-7,31; -3,97)	
Valor - p	< 0.0001	
Mortalidad por cualquier causa hasta el día 28, %	0	12 (1,2%)

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; COVID-19 = enfermedad por coronavirus 2019; mAb = anticuerpo monoclonal; mITT1 = intención de tratar modificada 1 (todos los participantes asignados al azar a la participación en el estudio, que tomaron al menos 1 dosis del estudio, con al menos 1 visita posterior al inicio del estudio hasta el día 28, que al inicio del estudio no recibieron ni se esperaba que recibieran tratamiento con mAb terapéuticos para la COVID-19, y fueron tratados ≤5 días después del inicio de los síntomas de la COVID-19).

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

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

Se observaron resultados consistentes en las poblaciones de análisis final por mITT y mITT2. Se incluyó a un total de 1.318 participantes en la población de análisis por mITT. Las tasas de acontecimientos fueron 5/671 (0,75%) en el grupo de Paxlovid y 44/647 (6,80%) en el grupo de placebo.

**Tabla 5: Progresión de COVID-19 (hospitalización o muerte) hasta el día 28 en adultos sintomáticos con mayor riesgo de progresión a enfermedad grave; conjunto de análisis mITT1**

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

Abreviaturas: IC=Intervalo de confianza; COVID-19= enfermedad por coronavirus 2019; mITT1=intención por tratar modificada 1 (todos los participantes asignados al azar a la intervención del estudio, que tomaron al menos 1 dosis de la intervención del estudio, que al inicio del estudio no recibieron ni se esperaba que recibieran tratamiento con anticuerpos monoclonales terapéuticos para el COVID-19, y fueron tratados ≤ 5 días después del inicio de los síntomas de la COVID-19).

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

**Tabla 5: Progresión de COVID-19 (hospitalización o muerte) hasta el día 28 en adultos sintomáticos con mayor riesgo de progresión a enfermedad grave; conjunto de análisis mITT1**

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

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

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

### Población pediátrica

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

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

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

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

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

### Absorción

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

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

### *Efecto de los alimentos sobre la absorción oral*

La administración con una comida rica en grasas aumentó la exposición de nirmatrelvir (aproximadamente un aumento del 61% en la  $C_{m\acute{a}x}$  media y un aumento del 20% en el  $AUC_{final}$  media) respecto a la del ayuno después de la administración de 300 mg de nirmatrelvir (2 tabletas recubiertas de 150 mg)/100 mg de ritonavir.

### Distribución

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

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

## Biotransformación

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

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

## Eliminación

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

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

## Poblaciones específicas

### *Edad y sexo*

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

### *Grupos raciales o étnicos*

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

### *Pacientes con insuficiencia renal*

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

### *Pacientes con insuficiencia hepática*

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

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

## Estudios de interacción realizados con nirmatrelvir/ritonavir

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

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

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

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

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

#### Nirmatrelvir

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

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con nirmatrelvir.

#### Ritonavir

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

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

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

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Condiciones de almacenamiento

Almacenar a menos de 30°C. No refrigerar o congelar.

### 6.2 Naturaleza y contenido del envase

Caja con 30 tabletas recubiertas.

Cada caja contiene 5 blísteres para la dosis diaria con 30 tabletas recubiertas.

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

### 6.3 Precauciones especiales de eliminación

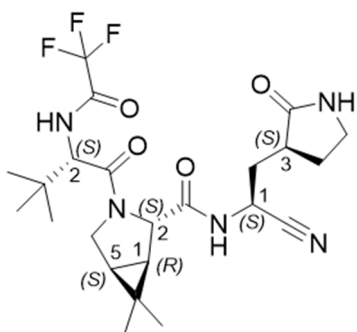
Ninguna especial para su eliminación.

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

### 6.4 Estructura y nombre químico

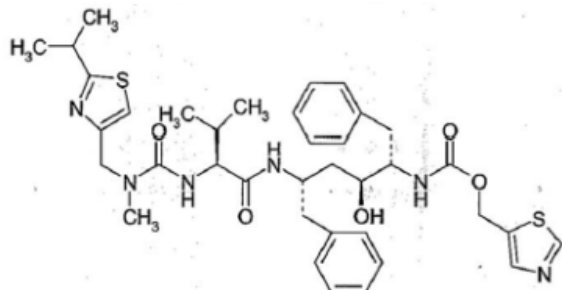
#### Nirmatrelvir

Nirmatrelvir se describe químicamente como (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-((1*S*)-1-Ciano-2-((3*S*)-2-oxopirrolidina-3-il)etil)-3-((2*S*)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-6,6-dimetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida. Su fórmula molecular es C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> y su peso molecular 499,54. Nirmatrelvir tiene la siguiente fórmula estructural:



## Ritonavir

Ritonavir se describe químicamente como tiazol-5-ilmetil[(1S,2S,4S)-1-bencil-2-hidroxi-4-[(2S)-3-metil-2-[[metil[2-(1-metiletil)tiazol-4-il]metil]carbamoil]amino]butanoil]amino]-5-fenilpentil]carbamato. Su fórmula molecular es  $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$ , y su peso molecular es 721. Ritonavir tiene la siguiente fórmula estructural:



## 7. REFERENCIAS

1. SmPC EMEA/H/C/005973/II/0026/G (15 de febrero de 2023)
2. SmPC EMEA/H/C/005973/II/0036(26 de abril de 2023)
3. SmPC EMEA/H/C/005973/II/0032 (23 de junio de 2023)
4. SmPC EMEA/H/C/005973/II/0042 (14 de august de 2023)
5. SmPC EMEA/H/C/005973/IB/0048 (10 de octubre de 2023)

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>