

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Paxlovid®
 PF-07321332/ritonavir
 Tableta
150 mg/100 mg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Paxlovid®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

PF-07321332/ritonavir

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN**Tableta de PF-07321332**

Cada tableta contiene:

<i>PF-07321332</i>	<i>150 mg</i>
--------------------	---------------

Vehículo c.b.p.	1 tableta
-----------------	-----------

Tableta de Ritonavir

Cada tableta contiene:

<i>Ritonavir</i>	<i>100 mg</i>
------------------	---------------

Vehículo c.b.p.	1 tableta
-----------------	-----------

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Paxlovid® está indicado para el tratamiento de COVID-19 en adultos que no requieren oxígeno suplementario y que tienen un mayor riesgo de progresión a COVID-19 grave (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia)

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA**Propiedades farmacocinéticas**

Se ha estudiado la farmacocinética de PF-07321332/ritonavir en participantes sanos.

El ritonavir se administra con PF-07321332 como potenciador farmacocinético, dando como resultado concentraciones sistémicas más elevadas de PF-07321332. En participantes sanos en ayunas, la vida media ($t_{1/2}$) de una dosis única de 150 mg de PF-07321332 administrado solo fue de aproximadamente 2 horas en comparación con las 7 horas después de la administración de una dosis única de 250 mg/100 mg de PF-07321332/ritonavir sustentando así un régimen de administración de dos veces al día.

Tras la administración de una dosis única de PF-07321332/ritonavir 250 mg/100 mg a participantes sanos en ayunas, la media geométrica (CV%) de la concentración máxima (C_{max}) y el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde 0 hasta el momento de la última medición (ABC_{ultima}) fue de 2.88 $\mu\text{g/mL}$ (25%) y 27.6 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (13%), respectivamente. Tras la administración de dosis repetidas de PF-07321332/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 de equilibrio

Pfizer

parece ser menor que la proporcional a la dosis. La administración de dosis múltiples durante 10 días alcanzó el estado estable al día 2 con una acumulación de aproximadamente el doble. Las exposiciones sistémicas al día 5 fueron similares a las del día 10 en todas las dosis.

Absorción

Tras la administración oral de una dosis única de PF-07321332/ritonavir 300 mg/100 mg, la media geométrica (CV%) de la C_{max} de PF-07321332 y el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde 0 a infinito (ABC_{inf}) en estado estable fue de 2.21 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (33) y 23.01 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ (23), respectivamente. La mediana del tiempo (intervalo) hasta la C_{max} (T_{max}) fue de 3.00 horas (1.02-6.00). La media aritmética (+DE) de la vida media de eliminación terminal fue de 6.1 (1.8) horas.

Tras la administración oral de una dosis única de PF-07321332/ritonavir 300 mg/100 mg, la media geométrica (CV%), la C_{max} y ABC_{inf} de ritonavir fue de 0.36 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (46) y 3.60 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ (47), respectivamente. La mediana del tiempo (intervalo) hasta la C_{max} (T_{max}) fue de 3.98 horas (1.48-4.20). La media aritmética (+DE) de la vida media de eliminación terminal de la fue de 6.1 (2.2) horas.

Efecto de los alimentos sobre la absorción oral

La dosis con una comida rica en grasas aumentó ligeramente la exposición al PF-07321332 (aumento aproximado del 15% de la $C_{m\acute{a}x}$ media y un aumento del 1.6% de la ABC_{ultima} media) respecto a las condiciones de ayuno después de la administración de una formulación en suspensión de PF-07321332 co-administrado con tabletas de ritonavir.

Distribución

La unión a proteínas del PF-07321332 en plasma humano es de aproximadamente el 69%. La unión a proteínas de ritonavir en plasma humano es de aproximadamente del 98-99%.

Biotransformación

Los estudios *in vitro* que evalúan PF-07321332 sin ritonavir concomitante sugieren que PF-07321332 es metabolizado principalmente por CYP3A4. PF-07321332 no inhibe de forma reversible CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 o CYP1A2 *in vitro* a concentraciones clínicamente relevantes. Los resultados de estudios *in vitro* mostraron que PF-07321332 puede ser inductor de CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C9. Se desconoce la relevancia clínica. Basándose en datos *in vitro*, PF-07321332 tiene un bajo potencial para inhibir BCRP, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3 y OCT2. Existe la posibilidad que PF-07321332 inhiba la MDR1, MATE1, OCT1 y OATP1B1 a concentraciones clínicamente relevantes. La administración de PF-07321332 con ritonavir inhibe el metabolismo del PF-07321332. En plasma, la única entidad relacionada con el medicamento observada fue el PF-07321332 sin cambios. Se observaron metabolitos oxidativos menores en las heces y en la orina.

Los estudios *in vitro* realizados con microsomas hepáticos humanos han demostrado que el citocromo P450 3A (CYP3A) es la principal isoforma implicada en el metabolismo de ritonavir, aunque CYP2D6 también contribuye a la formación del metabolito M-2 de oxidación.

Dosis bajas de ritonavir han mostrado efectos profundos sobre la farmacocinética de otros inhibidores de la proteasa (y otros productos metabolizados por CYP3A4) y otros inhibidores de la proteasa pueden influir en la farmacocinética de ritonavir.

Ritonavir tiene una alta afinidad por varias isoformas del citocromo P450 (CYP) y puede inhibir la oxidación en el siguiente orden: CYP3A4 > CYP2D6. Ritonavir también tiene una alta afinidad por la glicoproteína P (P-gp) y puede inhibir este transportador. Ritonavir puede inducir glucuronidación y oxidación por CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19, aumentando así la biotransformación de algunos medicamentos metabolizados por estas vías y puede dar lugar a una disminución de la exposición sistémica a dichos medicamentos, lo que podría disminuir o acortar su efecto terapéutico.

Eliminación

La vía principal de eliminación del PF-07321332 cuando se administró con ritonavir fue la excreción renal del fármaco inalterado. Aproximadamente el 49.6% y el 35.3% de la dosis administrada de PF-07321332 300 mg se recuperó en orina y heces, respectivamente. PF-07321332 fue la entidad predominante relacionada con el fármaco, con pequeñas cantidades de metabolitos que se originaron por las reacciones de hidrólisis en heces. En plasma, la única entidad relacionada con el medicamento cuantificable fue PF-07321332 sin cambios.

Estudios en humanos con ritonavir marcado radiactivamente demostraron que la eliminación de ritonavir se produce principalmente a través del sistema hepatobiliar; aproximadamente el 86% del marcaje radiactivo se recuperó de las heces, parte del cual se espera que sea ritonavir no absorbido.

Poblaciones específicas

No se ha evaluado la farmacocinética de PF-07321332/ritonavir en función de la edad y el sexo.

Grupos raciales o étnicos

La exposición sistémica en los participantes japoneses fue numéricamente menor, pero sin diferencia clínicamente significativa a la de los participantes occidentales.

Pacientes con insuficiencia renal

En comparación con los controles sanos sin insuficiencia renal, la C_{max} y el ABC de PF-07321332 en pacientes con insuficiencia renal leve fue un 30% y un 24% superior, en pacientes con insuficiencia renal moderada fue un 38% y un 87% superior, y en pacientes con insuficiencia renal grave fue un 48% y un 204% superior, respectivamente.

Pacientes con insuficiencia hepática

En comparación con los controles sanos sin insuficiencia hepática, la farmacocinética de PF-07321332 en sujetos con insuficiencia hepática moderada no fue significativamente diferente.

Estudios de interacción realizados con PF-07321332/ritonavir

El CYP3A4 fue el principal contribuyente al metabolismo oxidativo del PF-07321332, cuando el PF-07321332 se probó solo en microsomas hepáticos humanos. Ritonavir es un inhibidor del CYP3A y aumenta las concentraciones plasmáticas de PF-07321332 y otros fármacos que se metabolizan principalmente por CYP3A. A pesar de ser co-administrado con ritonavir como potenciador farmacocinético, existe la posibilidad de que inhibidores e inductores potentes alteren la farmacocinética de PF-07321332.

Los efectos de la co-administración de Paxlovid® con itraconazol (inhibidor del CYP3A) y carbamazepina (inductor del CYP3A) sobre el ABC y la C_{max} del PF-07321332 se resumen en la Tabla 1 (efecto de otros medicamentos sobre el ABC y la C_{max} de PF-07321332).

Tabla 1: Interacciones con otros medicamentos: parámetros farmacocinéticos de PF-07321332 en presencia de los medicamentos administrados de forma concomitante

Medicamento administrado de forma concomitante	Dosis (esquema de dosificación)		N	Cociente (en combinación con medicamento administrado de forma concomitante/solo) de parámetros farmacocinéticos de PF-07321332 (IC del 90%); sin efecto = 1.00	
	Medicamento administrado de forma concomitante	PF-07321332/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 la concentración plasmática-tiempo; IC = intervalo de confianza;

C_{máx} = concentraciones plasmáticas máximas.

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

b. Carbamazepina titulada hasta un máximo de 300 mg dos veces al día del día 8 al día 15 (por ejemplo, 100 mg dos veces al día del día 1 al día 3 y 200 mg dos veces al día del día 4 al día 7).

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales de uso sistémico, antivirales de acción directa, código ATC: aún no asignado.

Mecanismo de acción

PF-07321332 es un inhibidor peptidomimético de la proteasa similar al tipo 3C (3CL) del coronavirus, incluyendo la proteasa 3CL del del SARS-CoV-2. La inhibición de la proteasa 3CL hace que la proteína sea incapaz de procesar precursores de poliproteínas, lo que lleva a la prevención de la replicación viral. Se demostró que PF-07321332 es un potente inhibidor de la proteasa 3CL del SARS-CoV-2 (K_i=0.00311 μM o IC₅₀=0.0192 μM) en un ensayo enzimático bioquímico.

Ritonavir no es activo frente a la proteasa 3CL del SARS-CoV-2. Ritonavir inhibe el metabolismo de PF-07321332 mediado por CYP3A, proporcionando así un aumento de las concentraciones plasmáticas de PF-07321332.

Actividad antiviral

Actividad antiviral in vitro

PF-07321332 mostró actividad antiviral contra la infección por SARS-CoV-2 de las células dNHBE, una línea celular primaria del epitelio alveolar pulmonar humano (valor EC₉₀ de 181 nM) después del día 3 postinfección.

Actividad antiviral in vivo

PF-07321332 mostró actividad antiviral en modelos de ratón con infección por SARS-CoV-2 adaptada a ratón en BALB/c y 129 cepas de ratón. La administración oral de PF-07321332 a 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 con SARS-CoV-2 MA10 resultó en una reducción de los títulos virales pulmonares y mejoró los indicadores de enfermedad (pérdida de peso y patología pulmonar) en comparación con los animales tratados con placebo.

Resistencia antiviral

Debido a que PF-07321332 se co-administra con dosis bajas de ritonavir, puede existir el riesgo de que el VIH-1 desarrolle resistencia a los inhibidores de la proteasa del VIH en individuos con infección por VIH-1 no controlada o no diagnosticada.

Efectos farmacodinámicos

Electrofisiología cardíaca

No se observó ningún efecto clínicamente relevante del PF-07321332 sobre el intervalo QTcF en un estudio cruzado, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo en 10 adultos sanos. El modelo predijo que el límite superior del intervalo de confianza (IC) del 90% para el valor basal y la estimación de QTcF ajustada con ritonavir fue de 1.96 ms a una concentración aproximadamente 4 veces superior a la concentración máxima media en estado estable después de una dosis terapéutica de PF-07321332/ritonavir 300 mg/100 mg.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de Paxlovid® se basa en el análisis interino de EPIC HR, un estudio de Fase 2/3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en participantes adultos sintomáticos no hospitalizados con un diagnóstico confirmado en laboratorio de infección por SARS-CoV-2. En el estudio se incluyeron participantes con la aparición de síntomas COVID-19 \leq 5 días. Los participantes fueron aleatorizados (1:1) para recibir Paxlovid® (PF-07321332 300 mg/ritonavir 100 mg) o placebo por vía oral cada 12 horas durante 5 días. El estudio excluyó a individuos con antecedentes de infección o vacunación previa con COVID-19. La variable principal de eficacia es la proporción de participantes con hospitalización relacionada con COVID-19 o muerte por cualquier causa hasta el día 28 en el conjunto modificado de análisis por intención de tratar (mITT) (todos los participantes tratados con aparición de síntomas \leq 3 días que tuvieron al menos una visita posterior al inicio). Las variables secundarias de eficacia incluyeron evaluaciones de la hospitalización por COVID-19 o la muerte por cualquier causa hasta el Día 28 en el conjunto de análisis mITT1 (todos los participantes tratados con aparición de síntomas \leq 5 días que tuvieron al menos una visita posterior al inicio).

Un total de 1,361 participantes fueron aleatorizados para recibir Paxlovid® o placebo. Al inicio, la edad media era de 45 años; 52% eran hombres; 63% eran blancos, 5% afrodescendientes, 48% hispanos o latinos y 20% asiáticos; el 63% de los participantes presentaron un inicio de los síntomas \leq 3 días a partir del inicio del tratamiento en estudio; el 44% de los participantes fueron serológicos negativos en el momento inicial. Los factores de riesgo notificados con más frecuencia fueron IMC \geq 25 kg/m² (1080 [79.4%] participantes), tabaquismo (501 [36.8%] participantes), hipertensión (441 [32.4%] participantes), edad \geq 60 años (255 [18.7%] participantes), y diabetes mellitus (175 [12.9%] participantes). Otros factores de riesgo fueron el trastorno cardiovascular (50 [3.7%] participantes), enfermedad renal crónica (8 [0.6%] participantes), enfermedad pulmonar crónica (67 [4.9%] participantes), inmunosupresión (12 [0.9%] participantes), cáncer (4 [0.3%] participantes), trastornos del neurodesarrollo (2 [0.1%] participantes), la infección por VIH (1 [$<$ 0.1%] participante) y dependencia de dispositivo (5 [0.4%] participantes). La carga viral media basal (SD) fue de 4.71 log₁₀ copias/mL (2.78); el 27% de los participantes presentaron una carga viral basal de $>$ 10⁷ (unidades); el 8.2% de los participantes recibieron o se esperaba que recibieran tratamiento terapéutico con anticuerpos monoclonales para COVID-19 en el momento de la aleatorización y fueron excluidos de los análisis de mITT y mITT1.

Las características demográficas y de la enfermedad basales fueron equilibradas entre los grupos de Paxlovid® y placebo.

En el momento del análisis interino, se incluyeron en el conjunto de análisis mITT 389 participantes en el grupo de Paxlovid® y 385 en el grupo placebo. Paxlovid® redujo significativamente ($p < 0.0001$) la proporción de participantes con hospitalización relacionada al COVID-19 o muerte hasta el Día 28 en un 89.1%, en comparación con placebo, en participantes adultos con aparición de síntomas \leq 3 días con riesgo aumentado de progresión a enfermedad grave. No se notificaron muertes en el grupo tratado con Paxlovid® en comparación con 7 muertes en el grupo tratado con placebo. Las proporciones de los participantes que interrumpieron el

tratamiento debido a una reacción adversa fueron del 2.4% en el grupo tratado con Paxlovid® y del 4.3% en el grupo tratado con placebo.

Se han observado tendencias similares para el análisis de eficacia primario en los subgrupos de participantes. La Tabla 2 presenta los resultados del criterio de valoración principal en la población de análisis de mITT y en los subgrupos por carga viral basal, estado serológico o edad.

Tabla 2: 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 por mITT

	Paxlovid® 300 mg/100 mg	Placebo
Número de pacientes (%)	N=389	N=385
Pacientes con hospitalización o muerte ^a (%)	3 (0.8%)	27 (7.0%)
Proporción estimada durante 28 días [IC del 95%], %	0.78 (0.25, 2.39)	7.09 (4.92, 10.17)
Reducción relativa al placebo [IC del 95%]	-6.32 (-9.04, -3.59)	
Valor p	p<0.0001	
Carga viral < 10 ⁷ copias/mL	n=242	n=244
Pacientes con hospitalización o muerte ^a (%)	2 (0.8%)	12 (4.9%)
Proporción estimada durante 28 días [IC del 95%], %	0.83 (0.21, 3.26)	4.96 (2.85, 8.57)
Reducción relativa al placebo [IC del 95%]	-4.14 (-7.10, -1.17)	
Valor p	p=0.0063	
Carga viral ≥ 10 ⁷ copias/mL	n=122	n=117
Pacientes con hospitalización o muerte ^a (%)	1 (0.8%)	13 (11.1%)
Proporción estimada durante 28 días [IC del 95%], %	0.84 (0.12, 5.82)	11.28 (6.71, 18.63)
Reducción relativa al placebo [IC del 95%]	-10.44 (-16.44, -4.43)	
Valor p	p=0.0007	
Carga viral < 10 ⁴ copias/mL	n=124	n=119
Pacientes con hospitalización o muerte ^a (%)	0	1 (0.8%)
Proporción estimada durante 28 días [IC del 95%], %	0	0.840 (0.12, 5.82)
Reducción relativa al placebo [IC del 95%]	-0.84 (-2.48, 0.80)	
Valor p	p=0.3153	
Carga viral ≥ 10 ⁴ copias/mL	n=240	n=242
Pacientes con hospitalización o muerte ^a (%)	3 (1.3%)	31 (12.8%)
Proporción estimada durante 28 días [IC del 95%], %	1.26 (0.41, 3.85)	10.07 (6.87, 14.65)
Reducción relativa al placebo [IC del 95%]	-8.81 (-12.89, -4.74)	
Valor p	p<0.0001	
Serología negativa	n=168	n=175
Pacientes con hospitalización o muerte ^a (%)	3 (1.8%)	24 (13.7%)
Proporción estimada durante 28 días [IC del 95%], %	1.80 (0.58, 5.47)	13.97 (9.59, 20.12)
Reducción relativa al placebo [IC del 95%]	-12.17 (-17.74, -6.61)	
Valor p	p<0.0001	
Serología positiva	n=217	n=204
Pacientes con hospitalización o muerte ^a (%)	0	3 (1.5%)
Proporción estimada durante 28 días [IC del 95%], %	0	1.48 (0.48, 4.51)
Reducción relativa al placebo [IC del 95%]	0.00 (0.00, 0.00)	
Valor p	p=0.0810	
Edad < 65 años	n=345	n=334
Pacientes con hospitalización o muerte ^a (%)	2 (0.6)	18 (5.4)
Proporción estimada durante 28 días [IC del 95%], %	0.59 (0.15, 2.32)	5.47 (3.48, 8.54)
Reducción relativa al placebo [IC del 95%]	-4.88 (-7.47, -2.30)	

Valor p	p=0.0002	
Edad ≥ 65 años	n=44	n=51
Pacientes con hospitalización o muerte ^a (%)	1 (2.3%)	9 (17.6%)
Proporción estimada durante 28 días [IC del 95%], %	2.27 (0.32, 15.06)	17.65 (9.60, 31.17)
Reducción relativa al placebo [IC del 95%]	-15.37 (-26.73, -4.02)	
Valor p	p=0.0079	

Abreviaturas: IC=intervalo de confianza; mITT=intención de tratar modificada. Todos los participantes asignados aleatoriamente a la intervención en el estudio, que tomaron al menos 1 dosis de intervención en el estudio, con al menos 1 visita posterior al inicio hasta el Día 28, que en el momento basal no recibieron ni se esperaba que recibieran tratamiento con anticuerpos monoclonales terapéuticos para COVID-19 y fueron tratados ≤ 3 días después de la aparición de los síntomas de COVID-19.

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

Cuando se inició dentro de los 5 días posteriores a la aparición de los síntomas, el tratamiento con Paxlovid[®] también redujo significativamente la incidencia de hospitalización o muerte en un 85.2% hasta el Día 28 (Tabla 3). No se notificaron muertes en el grupo tratado con Paxlovid[®] en comparación con 10 muertes en el grupo tratado con placebo. Los resultados del análisis de subgrupos para mITT1 fueron coherentes con los de mITT.

Tabla 3: 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 por mITT1

	Paxlovid[®] 300 mg/100 mg	Placebo
Número de pacientes	N=607	N=612
Pacientes con hospitalización o muerte ^a (%)	6 (1.0%)	41 (6.7%)
Proporción estimada durante 28 días [CI del 95%], %	1.00 (0.45, 2.21)	6.76 (5.03, 9.04)
Reducción relativa al placebo [CI del 95%]	-5.77 (-7.92, -3.61)	
Valor p	p<0.0001	

Abreviaturas: IC=intervalo de confianza; mITT1= Conjunto modificado de análisis por intención de tratar que incluye a todos los participantes asignados aleatoriamente a la intervención en estudio, que tomaron al menos 1 dosis de la intervención 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 anticuerpos monoclonales terapéuticos para la COVID-19, y que fueron tratados ≤5 días desde el inicio de los síntomas de COVID-19.

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

Se realizó una evaluación intermedia del efecto de Paxlovid[®] sobre la carga viral (copias/mL) en relación con placebo. Se incluyó un total de 572 participantes con una carga viral basal detectable en la evaluación intermedia y se evaluó el cambio desde el inicio hasta el día 5 (final del tratamiento). En el Día 5, después de haber tenido en cuenta el nivel de carga viral basal, la región geográfica, el estado serológico y la aparición de síntomas, el cambio medio ajustado de la carga viral (\log_{10} copias/mL) respecto al valor basal mostró una reducción adicional de 0.93 \log_{10} (copias/mL) en el grupo de Paxlovid[®] en relación con placebo. La reducción adicional de la carga viral en el tratamiento con Paxlovid[®] en relación con el placebo fue más evidente entre los participantes que fueron seronegativos o tuvieron un alto nivel de carga viral en el momento basal. De forma similar, entre los participantes con una aparición de síntomas ≤ 3 días, se observó una reducción de 1.03 \log_{10} (copias/mL) en el grupo de Paxlovid[®] en relación con el placebo en el Día 5.

Tabla 4: Análisis del cambio desde el inicio hasta el día 5 en \log_{10} (carga viral, copias/mL) en adultos con COVID-19 sintomático con mayor riesgo de progresión a enfermedad grave; conjunto de análisis mITT1

	Paxlovid[®] 300 mg/100 mg	Placebo
Número de pacientes	N=269	N=303
Inicio, media (SD)	5.41 (2.24)	5.11 (2.23)
Día 5, media (SD)	2.50 (1.82)	3.22 (2.20)
	-2.69 (0.10)	-1.75 (0.09)

Cambio ajustado respecto al valor inicial, media (SE)	-0.93 (0.13)	
Reducción relativa al placebo, media (SE)		
Serología negativa	n=128	n=135
Inicio, media (SD)	6.47 (1.57)	6.42 (1.66)
Día 5, media (SD)	3.51 (1.54)	4.60 (1.91)
Cambio ajustado respecto al valor inicial, media (SE)	-3.26 (0.21)	-2.12 (0.20)
Reducción relativa al placebo, media (SE)	-1.15 (0.20)	
Serología positiva	n=137	n=160
Inicio, media (SD)	4.42 (2.34)	4.01 (2.07)
Día 5, media (SD)	1.54 (1.54)	2.15 (1.80)
Cambio ajustado respecto al valor inicial, media (SE)	-2.28 (0.14)	-1.51 (0.13)
Reducción relativa al placebo, media (SE)	-0.77 (0.17)	
Carga viral < 10 ⁷ copias/mL	n=183	n=228
Inicio, media (SD)	4.26 (1.76)	4.20 (1.78)
Día 5, media (SD)	1.82 (1.56)	2.51 (1.94)
Cambio ajustado respecto al valor inicial, media (SE)	-2.04 (0.12)	-1.25 (0.11)
Reducción relativa al placebo, media (SE)	-0.79 (0.15)	
Carga viral ≥ 10 ⁷ copias/mL	n=86	n=75
Inicio, media (SD)	7.85 (0.52)	7.86 (0.57)
Día 5, media (SD)	3.98 (1.43)	5.30 (1.50)
Cambio ajustado respecto al valor inicial, media (SE)	-4.41 (0.27)	-3.01 (0.27)
Reducción relativa al placebo, media (SE)	-1.40 (0.24)	
Tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la aleatorización ≤ 3 días (mITT)	n=179	n=201
Inicio, media (SD)	5.73 (2.25)	5.46 (2.24)
Día 5, media (SD)	2.61 (1.90)	3.45 (2.33)
Cambio ajustado respecto al valor inicial, media (SE)	-2.99 (0.12)	-1.96 (0.12)
Reducción relativa al placebo, media (SE)	-1.03 (0.16)	

Abreviaturas: mITT=intención de tratar modificada. Todos los participantes asignados aleatoriamente a la intervención en el estudio, que tomaron al menos 1 dosis de intervención en el estudio, con al menos 1 visita posterior al inicio hasta el Día 28, que en el momento inicial no recibieron ni se esperaba que recibieran tratamiento con anticuerpos monoclonales terapéuticos COVID-19, y fueron tratados ≤ 3 días después de la aparición de los síntomas COVID-19; mITT1=Conjunto de análisis por intención de tratar modificado que incluye a todos los participantes asignados aleatoriamente a la intervención en el estudio, que tomaron al menos 1 dosis de intervención en el estudio, con al menos 1 visita posterior al inicio hasta el Día 28, que en el momento inicial no recibieron ni se esperaba que recibieran tratamiento con anticuerpos monoclonales terapéuticos para COVID-19, y que fueron tratados ≤ 5 días después del inicio de los síntomas COVID-19; SD=desviación estándar; SE=error estándar.

6. CONTRAINDICACIONES

Paxlovid® está contraindicado en pacientes:

- Con antecedentes de hipersensibilidad clínicamente significativa a los principios activos (PF-07321332/ritonavir) o a alguno de los excipientes de la fórmula.
- Con insuficiencia hepática grave.
- Con insuficiencia renal grave.

Paxlovid® también está contraindicado con medicamentos que dependen en gran medida del CYP3A para la depuración y para los cuales las concentraciones plasmáticas elevadas se asocian con reacciones graves y/o potencialmente mortales. Paxlovid® también está contraindicado con medicamentos que son potentes inductores de CYP3A donde las concentraciones plasmáticas significativamente reducidas de PF-07321332/ritonavir pueden estar asociadas con la posible pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia.

Tabla 5: Medicamentos que están contraindicados para su uso concomitante con PF-07321332/ritonavir

Clase de medicamento	Medicamentos dentro de la clase	Comentarios clínicos
Interacciones que dan lugar a un aumento de las concentraciones de medicamento administrado de forma concomitante ya que Paxlovid® inhibe su vía metabólica CYP3A4		
Antagonista alfa 1-adrenorreceptor	alfuzosina	El aumento de las concentraciones plasmáticas de alfuzosina puede producir hipotensión grave.
Analgésicos	petidina, piroxicam, propoxifeno	El aumento de las concentraciones plasmáticas de norpetidina, piroxicam y propoxifeno pueden dar lugar a depresión respiratoria grave o anomalías hematológicas.
Antianginoso	ranolazina	El posible aumento de las concentraciones plasmáticas de ranolazina puede dar lugar a reacciones graves y/o potencialmente mortales.
Antineoplásicos	neratinib	Aumento de las concentraciones plasmáticas de neratinib que puede aumentar el potencial de reacciones graves y/o potencialmente mortales, incluida hepatotoxicidad.
	venetoclax	Aumento de las concentraciones plasmáticas de venetoclax que puede aumentar el riesgo de síndrome de lisis tumoral al inicio de la dosis y durante la fase de ajuste de dosis.
Antiarrítmicos	amiodarona, bepridil, dronedarona, encainida, flecainida, propafenona, quinidina	Las concentraciones plasmáticas potencialmente elevadas de amiodarona, bepridil, dronedarona, encainida, flecainida, propafenona y quinidina pueden dar lugar a arritmias u otros efectos adversos graves.
Antibiótico	ácido fusídico	Aumento de las concentraciones plasmáticas de ácido fusídico y ritonavir.
Medicamentos para la gota	colchicina	El aumento de las concentraciones plasmáticas de colchicina puede dar lugar a reacciones graves y/o potencialmente mortales en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática.
Antihistamínicos	astemizol, terfenadina	El aumento de las concentraciones plasmáticas de astemizol y terfenadina puede dar lugar a arritmias graves por estos agentes.
Antipsicóticos/neurolépticos	lurasidona,	El aumento de las concentraciones plasmáticas de lurasidona,

	pimozida, clozapina	pimozida y clozapina puede dar lugar a reacciones graves y/o potencialmente mortales.
	quetiapina	El aumento de las concentraciones plasmáticas de quetiapina puede provocar coma.
Derivados ergotamínicos	dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina	Aumento de las concentraciones plasmáticas de los derivados ergotamínicos conduce a toxicidad aguda por ergotamínicos, incluyendo vasoespasmo e isquemia.
Agente de motilidad gastrointestinal	cisaprida	Aumento de las concentraciones plasmáticas de cisaprida, aumentando así el riesgo de arritmias graves por este agente.
Agentes modificadores de lípidos		
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	lovastatina, simvastatina	El aumento de las concentraciones plasmáticas de lovastatina y simvastatina produce un aumento del riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis.
Inhibidor de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomales (MTTP, por sus siglas en inglés)	lomitapida	Aumento de las concentraciones plasmáticas de lomitapida
	avanafil, vardenafil	Aumento de las concentraciones plasmáticas de avanafil y vardenafil
Inhibidor de la PDE5	sildenafil (Revatio®) cuando se utiliza para la hipertensión arterial pulmonar (HAP)	El aumento de las concentraciones plasmáticas de sildenafil puede potencialmente producir alteraciones visuales, hipotensión, erección prolongada y síncope.
Sedantes/somníferos	clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, triazolam, midazolam oral	El aumento de las concentraciones plasmáticas de clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, triazolam y midazolam oral puede aumentar el riesgo de sedación extrema y depresión respiratoria.
Interacciones que dan lugar a una disminución de las concentraciones de PF-07321332/ritonavir, ya que los medicamentos concomitantes inducen la vía metabólica CYP3A4 de Paxlovid®		
Anticonvulsivos	carbamazepina ^a , fenobarbital, fenitoína	La disminución de las concentraciones plasmáticas de PF-07321332/ritonavir puede dar lugar a pérdida de la respuesta virológica y una posible resistencia.
Antimicobacterianos	rifampicina	Las concentraciones plasmáticas potencialmente disminuidas de PF-07321332/ritonavir pueden dar lugar a la pérdida de la respuesta virológica y una posible resistencia.
Productos herbales	Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	Las concentraciones plasmáticas potencialmente disminuidas de PF-07321332/ritonavir pueden dar

		lugar a la pérdida de la respuesta virológica y una posible resistencia.
a. Ver sección Farmacocinética y farmacodinamia, Estudios de interacción con PF-07321332/ritonavir.		

7. PRECAUCIONES GENERALES

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

El inicio del tratamiento con 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 medicamentos metabolizados por CYP3A.

El inicio de los medicamentos que inhiben o inducen el CYP3A puede aumentar o disminuir las concentraciones de Paxlovid®, respectivamente.

Estas interacciones pueden conducir a:

- Reacciones adversas clínicamente significativas, que pueden conducir a eventos graves, potencialmente mortales o fatales 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 Tabla 5 para medicamentos que están contraindicados para uso concomitante con PF-07321332/ritonavir (ver sección Contraindicaciones) y Tabla 7 para interacciones potencialmente significativas con otros medicamentos (ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género). Se debe considerar la posibilidad de interacciones con otros medicamentos antes y durante el tratamiento con Paxlovid®. Se deben revisar los medicamentos concomitantemente durante el tratamiento con Paxlovid® y se debe vigilar al paciente para detectar reacciones adversas asociadas con los medicamentos concomitantes. El riesgo de interacciones con medicamentos concomitantes durante el periodo de tratamiento de 5 días con Paxlovid® debe evaluarse ante el riesgo que conllevaría no recibir Paxlovid®.

Hepatotoxicidad

Se han producido elevaciones de transaminasas hepáticas, hepatitis clínica e ictericia en pacientes que recibieron ritonavir. Por tanto, se debe tener precaución al administrar Paxlovid® a pacientes con enfermedades hepáticas pre-existentes, alteraciones de las enzimas hepáticas o hepatitis.

Resistencia al VIH

Como PF-07321332 se co-administra con ritonavir, puede existir riesgo de que el VIH-1 desarrolle resistencia a los inhibidores de la proteasa del VIH en personas con infección por VIH-1 no controlada o no diagnosticada.

Excipientes

Las tabletas de PF-07321332 contienen lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Las tabletas de PF-07321332 y ritonavir contienen cada uno menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, esencialmente "exentos de sodio".

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No existen estudios clínicos que evalúen los efectos de Paxlovid® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

No existen datos en humanos sobre el uso de Paxlovid® durante el embarazo para informar el riesgo asociado al fármaco de resultados adversos del desarrollo. Las mujeres en edad fértil deben evitar quedar embarazadas durante 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 eficaz o un método anticonceptivo de barrera adicional durante el tratamiento y hasta después de un ciclo menstrual completo después de interrumpir Paxlovid® (ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género).

Embarazo

No hay datos sobre el uso de Paxlovid® en mujeres embarazadas. No se recomienda Paxlovid® durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos eficaces.

No hubo ningún efecto relacionado con PF-07321332 sobre la morfología fetal o la viabilidad embriofetal a ninguna dosis probada en estudios de toxicidad del desarrollo embriofetal de rata o conejo (ver sección Precauciones en relación con efecto de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad).

Un gran número de mujeres embarazadas estuvieron expuestas a ritonavir durante el embarazo. Estos datos se refieren principalmente a exposiciones en las que se utilizó ritonavir en terapia de combinación y no a dosis terapéuticas de ritonavir, sino a dosis bajas como potenciador farmacocinético para otros inhibidores de proteasa, similar a la dosis de ritonavir utilizada para PF-07321332/ritonavir. Estos datos no indican un aumento en la tasa de defectos congénitos en comparación con las tasas observadas en los sistemas de vigilancia de defectos congénitos basados en la población. Los datos en animales en tratamiento con ritonavir han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección Precauciones en relación con efecto de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad).

Lactancia

No hay datos en humanos sobre el uso de Paxlovid® en la lactancia.

Se desconoce si PF-07321332 se excreta en la leche humana o animal, y los efectos de este en el recién nacido/lactante, o los efectos en la producción de leche. Los datos publicados son limitados e informan que el ritonavir está presente en la leche materna. No hay información sobre los efectos de ritonavir en el recién nacido/lactante o sobre los efectos del medicamento en la producción de leche. No se puede excluir un riesgo para el recién nacido/lactante. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Paxlovid® y durante 7 días después de la última dosis de Paxlovid®.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSASResumen del perfil de seguridad

La seguridad de Paxlovid® se basa en los datos del Estudio C4671005 (EPIC-HR), un ensayo de fase 2/3 aleatorizado y controlado con placebo en pacientes adultos no hospitalizados con un diagnóstico confirmado por un laboratorio de SARS-CoV-2 (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia). Un total de 1349 participantes adultos sintomáticos mayores de 18 años con alto riesgo de desarrollar una enfermedad grave por COVID-19 recibieron al menos una dosis de Paxlovid® (PF-07321332/ritonavir 300 mg/100 mg) (n=672) o placebo (n=677). Los fármacos del estudio debían tomarse dos veces al día durante un máximo de 5 días.

Las reacciones adversas en el grupo de Paxlovid® ($\geq 1\%$) que se produjeron con mayor frecuencia que en el grupo de placebo fueron diarrea (3.9% y 1.9%, respectivamente), vómitos (1.3% y 0.3%) y disgeusia (4.8% y 0.1%).

Resumen tabulado de reacciones adversas

Las reacciones adversas de la Tabla 6 se enumeran a continuación por clasificación de órganos y sistemas y frecuencia. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: Muy frecuente

($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 6: Reacciones adversas con Paxlovid®

Clasificación por órganos y sistemas	Categoría de frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Disgeusia
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Diarrea, vómito

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Paxlovid® en pacientes pediátricos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas.

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento después de la autorización. Permite un seguimiento continuo de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar cualquier sospecha de reacciones adversas a través del contacto de farmacovigilancia marcado en la sección Leyendas de protección.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Paxlovid® (PF-07321332/ritonavir) es un inhibidor de CYP3A y puede aumentar las concentraciones plasmáticas de medicamentos que son metabolizados principalmente por el CYP3A. Los medicamentos que son ampliamente metabolizados por CYP3A y tienen un alto metabolismo de primer paso parecen ser los más susceptibles a grandes aumentos en la exposición cuando se administran concomitantemente con PF-07321332/ritonavir. Por ende está contraindicada la co-administración de PF-07321332/ritonavir con medicamentos altamente dependientes de CYP3A para la depuración y para los cuales las concentraciones plasmáticas elevadas están asociadas con eventos graves y/o que son potencialmente mortales (ver Tabla 5, sección Contraindicaciones).

Los resultados del estudio *in vitro* mostraron que PF-07321332 puede ser inductor de CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C9. Se desconoce la relevancia clínica. Según datos *in vitro*, PF-07321332 tiene un bajo potencial para inhibir BCRP, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3 y OCT2. Existe la posibilidad de que PF-07321332 inhiba MDR1, MATE1, OCT1 y OATP1B1 en concentraciones clínicamente relevantes.

El ritonavir tiene una alta afinidad por varias isoformas del citocromo P450 (CYP) y puede inhibir la oxidación en el siguiente orden de clasificación: CYP3A4 > CYP2D6. El ritonavir también tiene una alta afinidad por la glicoproteína P (P-gp) y puede inhibir este transportador. Ritonavir puede inducir glucuronidación y oxidación por CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19, aumentando así la biotransformación de algunos medicamentos metabolizados por estas vías y puede resultar en una disminución de la exposición sistémica a dichos medicamentos, lo que podría disminuir o acortar su efecto terapéutico.

La co-administración de otros sustratos de CYP3A4 que pueden conducir a una interacción potencialmente significativa debe considerarse solo si los beneficios superan los riesgos (ver Tabla 7).

PF-07321332/ritonavir es un sustrato de CYP3A; por lo tanto, los medicamentos que inducen CYP3A pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de PF-07321332 y ritonavir y reducir el efecto terapéutico de Paxlovid®.

Los medicamentos enumerados en la Tabla 5 (ver sección Contraindicaciones) y la Tabla 7 son una guía y no se consideran una lista completa de todos los posibles medicamentos que pueden interactuar con PF-07321332/ritonavir. El médico debe consultar las referencias apropiadas para obtener información completa.

Tabla 7: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Clase de medicamento	Medicamento dentro de la clase (cambio de ABC, cambio de C _{max})	Comentarios clínicos
Antagonista de los receptores adrenérgicos-alfa 1	↑Alfuzosina	El aumento de las concentraciones plasmáticas de alfuzosina puede provocar hipotensión grave y, por tanto, está contraindicado (ver sección Contraindicaciones).
Derivados de la anfetamina	↑Anfetamina	Es probable que el ritonavir dosificado como agente antirretroviral inhiba el CYP2D6 y, como resultado se espera que aumente las concentraciones de anfetamina y sus derivados. Se recomienda monitorear cuidadosamente las reacciones adversas cuando estos medicamentos se co-administran con Paxlovid®.
Analgésicos	↑Buprenorfina (57%, 77%), ↑Norbuprenorfina (33%, 108%)	El aumento en los niveles plasmáticos de buprenorfina y su metabolito activo no dieron lugar a cambios farmacodinámicos clínicamente significativos en una población de pacientes tolerantes a opioides. Por lo tanto, puede que no sea necesario ajustar la dosis de buprenorfina cuando las dos se administran juntas.
	↑Petidina, ↑Piroxicam, ↑Propoxifeno	El aumento de las concentraciones plasmáticas de norpetidina, piroxicam y propoxifeno puede provocar depresión respiratoria grave o anomalías hematológicas (ver sección Contraindicaciones).
	↑Fentanilo	Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético inhibe CYP3A4 y como resultado se espera un aumento de las concentraciones plasmáticas de fentanilo. Se recomienda vigilancia estrecha de los efectos terapéuticos y de los efectos adversos (incluyendo depresión respiratoria) cuando fentanilo se administra concomitantemente con ritonavir.
	↓Metadona (36%, 38%)	Puede ser necesario aumentar la dosis de metadona cuando se co-administra con ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético debido a la inducción de la glucuronidación. Debe considerarse un ajuste de la dosis con base en la respuesta clínica del paciente a la terapia con metadona.
	↓Morfina	Los niveles de morfina pueden disminuir debido a la inducción de la glucuronidación

		por ritonavir co-administrado dosificado como potenciador farmacocinético.
Antianginoso	↑Ranolazina	Debido a la inhibición de CYP3A por ritonavir, se espera que aumenten las concentraciones de ranolazina. Está contraindicada la administración concomitante con ranolazina (ver sección Contraindicaciones).
Antiarrítmicos	↑ amiodarona, ↑ dronedarona, ↑ flecainida, ↑ propafenona ↑quinidina ↑digoxina	La co-administración con ritonavir es probable que produzca un aumento de las concentraciones plasmáticas de amiodarona, dronedarona, flecainida, propafenona y quinidina, por lo que está contraindicada (ver sección Contraindicaciones). Esta interacción puede deberse a la modificación del flujo de digoxina mediado por la P-gp por ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético.
Antiasmáticos	↓Teofilina (43%, 32%)	Puede ser necesario aumentar la dosis de teofilina cuando se co-administre con ritonavir, debido a la inducción del CYP1A2.
Antineoplásicos	↑Afatinib ↑Abemaciclib ↑Apalutamida	Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP por sus siglas en inglés) e inhibición aguda de la P-gp por ritonavir. La extensión del aumento en el ABC y la C _{max} depende del momento de la administración del ritonavir. Se debe tener precaución al administrar afatinib con Paxlovid® (ver la IPP de afatinib). Monitoree las reacciones adversas al medicamento (RAM) relacionadas con afatinib. Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición de CYP3A4 por ritonavir. Debe evitarse la co-administración de abemaciclib y Paxlovid®. Si esta co-administración se considera inevitable, consulte la IPP de abemaciclib para las recomendaciones de ajuste de dosis. Monitoree las RAMs relacionadas con el abemaciclib. La apalutamida es un inductor de CYP3A4 de moderado a fuerte, lo que puede conducir a una disminución de la exposición al PF-07321332/ritonavir y a una posible pérdida de la respuesta virológica. Además, las concentraciones séricas de apalutamida pueden aumentar cuando se co-administra con ritonavir, lo que puede dar lugar a reacciones adversas graves, incluyendo convulsiones. No se recomienda el uso concomitante de Paxlovid® con apalutamida.

	<p>↑Ceritinib</p> <p>↑Dasatinib, ↑nilotinib, ↑vincristina, ↑vinblastina</p> <p>↑Encorafenib</p> <p>↑Fostamatinib</p> <p>↑Ibrutinib</p> <p>↑Neratinib</p>	<p>Las concentraciones séricas de ceritinib pueden aumentar debido a la inhibición de CYP3A y P-gp por ritonavir. Se debe tener precaución al administrar ceritinib con Paxlovid®. Consulte la IPP de ceritinib para conocer las recomendaciones de ajuste de dosis. Monitoree las RAMs relacionadas con ceritinib.</p> <p>Las concentraciones séricas pueden aumentar cuando se co-administra con ritonavir, lo que puede aumentar la incidencia de reacciones adversas.</p> <p>Las concentraciones séricas de encorafenib pueden aumentar cuando se co-administra con ritonavir, lo que puede aumentar el riesgo de toxicidad, incluido el riesgo de eventos adversos graves como la prolongación del intervalo QT. Debe evitarse la co-administración de encorafenib y ritonavir. Si se considera que el beneficio es superior al riesgo y se debe utilizar ritonavir, se debe monitorear cuidadosamente la seguridad de los pacientes.</p> <p>La co-administración de fostamatinib con ritonavir puede aumentar la exposición al metabolito de fostamatinib R406, dando lugar a reacciones adversas dependientes de la dosis tales como hepatotoxicidad, neutropenia, hipertensión o diarrea. Consulte la IPP de fostamatinib para ver las recomendaciones de reducción de dosis si se producen estos eventos.</p> <p>Las concentraciones séricas de ibrutinib pueden aumentar debido a la inhibición de CYP3A por ritonavir, lo que resulta en un aumento del riesgo de toxicidad, incluyendo el riesgo de síndrome de lisis tumoral. Debe evitarse la co-administración de ibrutinib y ritonavir. Si se considera que el beneficio es superior al riesgo y se debe utilizar ritonavir, reduzca la dosis de ibrutinib a 140 mg y monitoree estrechamente al paciente por toxicidad.</p> <p>Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición de CYP3A4 por ritonavir. El uso concomitante de neratinib con Paxlovid® está contraindicado debido a reacciones potencialmente graves y/o potencialmente mortales incluyendo</p>
--	--	---

	<p>↑Venetoclax</p>	<p>hepatotoxicidad (ver sección Contraindicaciones).</p> <p>Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición de CYP3A por ritonavir, lo que resulta en un aumento del riesgo de síndrome de lisis tumoral al inicio de la dosis y durante la fase de intensificación (ver sección Contraindicaciones y ver la IPP de venetoclax). En los pacientes que hayan completado la fase de intensificación y que estén tomando una dosis diaria constante de venetoclax, reduzca la dosis de venetoclax en al menos un 75% cuando se utilice con inhibidores fuertes del CYP3A (consulte la IPP de venetoclax para las instrucciones de dosificación).</p>
<p>Anticoagulantes</p>	<p>↑apixabán, dabigatrán</p> <p>↑rivaroxabán (153%, 53%)</p> <p>↑Vorapaxar</p> <p>Warfarina, ↑↓S-Warfarina (9%, 9%), ↓↔R-Warfarina (33%)</p>	<p>Aumento potencial de las concentraciones de apixabán y dabigatrán, lo que puede aumentar el riesgo de hemorragia. Para más información, consulte la IPP de apixabán y dabigatrán.</p> <p>La inhibición del CYP3A y de la P-gp produce un aumento de los niveles plasmáticos y de los efectos farmacodinámicos del rivaroxabán, lo que puede provocar un aumento del riesgo de hemorragia. Por lo tanto, el uso de ritonavir no es recomendado en pacientes que reciben rivaroxaban.</p> <p>Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición de CYP3A por ritonavir. No se recomienda la co-administración de vorapaxar con Paxlovid® (ver IPP de vorapaxar).</p> <p>La inducción de CYP1A2 y CYP2C9 produce una disminución de los niveles de R-warfarina, mientras que se observa un pequeño efecto farmacocinético en S warfarina cuando se administra concomitantemente con ritonavir. La disminución de los niveles de R-warfarina puede conducir a una disminución de la anticoagulación, por lo que se recomienda monitorizar los parámetros de anticoagulación cuando se co-administra warfarina con ritonavir.</p>
<p>Anticonvulsivos</p>	<p>Carbamazepina^a</p>	<p>La carbamazepina es un potente inductor del CYP3A4, lo que puede conducir a una disminución de la exposición al PF-07321332 y a ritonavir y a una posible pérdida de la respuesta virológica. El uso</p>

	<p>↓Divalproex, lamotrigina, fenitoína</p>	<p>concomitante de carbamazepina con Paxlovid® está contraindicado (ver sección Contraindicaciones).</p> <p>Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético induce la oxidación por el CYP2C9 y la glucuronidación y como resultado se espera que disminuya las concentraciones plasmáticas de anticonvulsivantes. Se recomienda monitorear cuidadosamente los niveles séricos o los efectos terapéuticos cuando estos medicamentos se co-administran con ritonavir. La fenitoína puede disminuir los niveles séricos de ritonavir.</p>
<p>Antidepresivos</p>	<p>↑Amitriptilina, fluoxetina, imipramina, nortriptilina, paroxetina, sertralina</p> <p>↑Desipramina (145%, 22%)</p>	<p>Ritonavir dosificado como agente antirretroviral es probable que inhiba el CYP2D6 y como resultado se espera que aumente las concentraciones de imipramina, amitriptilina, nortriptilina, fluoxetina, paroxetina o sertralina. Se recomienda monitorear cuidadosamente los efectos terapéuticos y adversos cuando estos medicamentos se administran concomitantemente con dosis antirretrovirales de ritonavir.</p> <p>El ABC y la C_{max} del metabolito 2-hidroxi disminuyeron un 15% y un 67%, respectivamente. Se recomienda reducir la dosis de desipramina cuando se co-administra con ritonavir.</p>
<p>Medicamentos para la gota</p>	<p>↑Colchicina</p>	<p>Se espera que las concentraciones de colchicina aumenten cuando se co-administre con ritonavir. Se han reportado interacciones medicamentosas potencialmente mortales y mortales en pacientes tratados con colchicina y ritonavir (inhibición de CYP3A4 y P-gp). Está contraindicado el uso concomitante de colchicina con Paxlovid® (ver sección Contraindicaciones).</p>
<p>Antihistamínicos</p>	<p>↑Fexofenadina</p> <p>↑Loratadina</p>	<p>Ritonavir puede modificar la salida de fexofenadina mediada por la P-gp cuando se dosifica como potenciador farmacocinético, produciendo un aumento de las concentraciones de fexofenadina.</p> <p>Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético inhibe CYP3A y como resultado se espera un aumento de las concentraciones plasmáticas de loratadina. Se recomienda monitoreo estrecho de los efectos terapéuticos y de los efectos adversos cuando loratadina se co-administra con ritonavir.</p>
<p>Antiinfecciosos</p>	<p>↑Ácido fusídico</p>	<p>Es probable que la co-administración con ritonavir produzca un aumento de las concentraciones plasmáticas tanto del</p>

	<p>↑Rifabutin (4-veces, 2.5-veces) ↑ metabolito 25-O-desacetil rifabutin (38-veces, 16-veces)</p> <p>Rifampicina</p> <p>↓Voriconazol (39%, 24%)</p> <p>↑Ketoconazol (3.4-veces, 55%)</p> <p>↑Itraconazol^a, ↑Eritromicina</p> <p>↓Atovacuona</p> <p>↑Bedaquilina</p>	<p>ácido fusídico como del ritonavir, por lo que está contraindicado (ver sección Contraindicaciones).</p> <p>Debido al gran aumento del ABC de rifabutin, puede estar indicada la reducción de la dosis de rifabutin a 150 mg tres veces por semana cuando se co-administra con ritonavir como potenciador farmacocinético.</p> <p>Rifampicina es un potente inductor del CYP3A4, lo que puede conducir a una disminución de la exposición a PF-07321332/ritonavir y a una pérdida potencial de la respuesta virológica. Está contraindicado el uso concomitante de rifampicina con Paxlovid® (ver sección Contraindicaciones).</p> <p>Debe evitarse la administración concomitante de voriconazol y ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético, a menos que una evaluación del beneficio/riesgo para el paciente justifique el uso de voriconazol.</p> <p>Ritonavir inhibe el metabolismo de ketoconazol mediado por CYP3A. Debido a una mayor incidencia de reacciones adversas gastrointestinales y hepáticas, debe considerarse una reducción de la dosis de ketoconazol cuando se co-administra con ritonavir.</p> <p>Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético inhibe CYP3A4 y como resultado se espera un aumento de las concentraciones plasmáticas de itraconazol y eritromicina. Se recomienda monitoreo estrecho de los efectos terapéuticos y adversos cuando eritromicina o itraconazol se co-administran con ritonavir.</p> <p>Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético induce glucuronidación y como resultado se espera que disminuya las concentraciones plasmáticas de atovacuona. Se recomienda monitorear cuidadosamente los niveles séricos o los efectos terapéuticos cuando atovacuona se co-administra con ritonavir.</p> <p>No se dispone de ningún estudio de interacción sólo con ritonavir. Debido al riesgo de eventos adversos relacionados con la bedaquilina, debe evitarse la co-administración. Si el beneficio supera el riesgo, la co-administración de bedaquilina con ritonavir debe hacerse con precaución.</p>
--	--	---

	<p style="text-align: center;">Delamanida</p> <p style="text-align: center;">↑ Claritromicina (77%, 31%), ↓ metabolito de claritromicina 14-OH (100%, 99%)</p> <p style="text-align: center;">Sulfametoxazol/Trimetoprima</p>	<p>Se recomienda monitorear con mayor frecuencia el electrocardiograma y las transaminasas (ver IPP de bedaquilina).</p> <p>No se dispone de ningún estudio de interacción sólo con ritonavir. En un estudio de interacción farmacológica en voluntarios sanos de delamanida 100 mg dos veces al día y lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día durante 14 días, la exposición del metabolito de delamanida DM-6705 aumentó un 30%. Debido al riesgo de prolongación del intervalo QTc asociado a DM-6705, si se considera necesaria la co-administración de delamanida con ritonavir, se recomienda una monitorización muy frecuente del ECG durante todo el periodo de tratamiento con delamanida (ver sección Precauciones generales y consultar la IPP de delamanida).</p> <p>Debido al amplio margen terapéutico de la claritromicina, no debe ser necesaria una reducción de la dosis en pacientes con función renal normal. No deben co-administrarse dosis superiores a 1 g al día de claritromicina con ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético. En pacientes con insuficiencia renal, se debe considerar una reducción de la dosis de claritromicina: para pacientes con depuración de creatinina de 30 a 60 mL/min la dosis debe reducirse en un 50%, para pacientes con depuración de creatinina inferior a 30 mL/min la dosis debe reducirse en un 75%.</p> <p>No debe ser necesario modificar la dosis de sulfametoxazol/trimetoprima durante el tratamiento concomitante con ritonavir.</p>
--	---	---

<p>Inhibidores de la proteasa anti-VIH</p>	<p>↑Amprenavir (64%, 5-veces)</p> <p>↑Atazanavir (86%, 11-veces)</p> <p>↑Darunavir (14-veces)</p> <p>↑Fosamprenavir (2.4-veces, 11-veces) medido como amprenavir)</p>	<p>Ritonavir aumenta los niveles séricos de amprenavir como resultado de la inhibición de CYP3A4. Para más información, los médicos deben consultar la IPP de amprenavir.</p> <p>Ritonavir aumenta los niveles séricos de atazanavir como resultado de la inhibición de CYP3A4. Para más información, los médicos deben consultar la IPP de atazanavir.</p> <p>Ritonavir aumenta los niveles séricos de darunavir como resultado de la inhibición del CYP3A. Darunavir debe administrarse con ritonavir para asegurar su efecto terapéutico. Para más información, consulte la IPP de darunavir.</p> <p>Ritonavir aumenta los niveles séricos de amprenavir (a partir de fosamprenavir) como resultado de la inhibición de CYP3A4. Fosamprenavir debe administrarse con ritonavir para asegurar su efecto terapéutico. Para más información, los médicos deben consultar la IPP de fosamprenavir.</p>
<p>Medicamentos Anti-VIH</p>	<p>↑Efavirenz (21%)</p> <p>↑Maraviroc (161%, 28%)</p> <p>↓Raltegravir (16%, 1%)</p> <p>↓Zidovudina (25%, ND)</p>	<p>Se ha observado una mayor frecuencia de reacciones adversas (p. ej., mareo, náuseas, parestesia) y anomalías de laboratorio (elevación de las enzimas hepáticas) cuando efavirenz se co-administra con ritonavir.</p> <p>Ritonavir aumenta los niveles séricos de maraviroc como resultado de la inhibición del CYP3A. Maraviroc puede administrarse con ritonavir para aumentar la exposición a maraviroc. Para más información, consulte la IPP de maraviroc.</p> <p>La co-administración de ritonavir y raltegravir produce una reducción menor de los niveles de raltegravir.</p> <p>Ritonavir puede inducir la glucuronidación de zidovudina, dando lugar a una ligera disminución de los niveles de zidovudina. No deben ser necesarias alteraciones de la dosis.</p>
<p>Antipsicóticos</p>	<p>↑Clozapina, ↑pimozida</p>	<p>La co-administración con ritonavir es probable que produzca un aumento de las concentraciones plasmáticas de clozapina o pimozida y por lo tanto está contraindicada (ver sección Contraindicaciones).</p>

	<p>↑Haloperidol, ↑Risperidona, ↑Tioridazina</p> <p>↑Lurasidona</p> <p>↑Quetiapina</p>	<p>Ritonavir es probable que inhiba el CYP2D6 y como resultado se espera que aumente la concentración de haloperidol, risperidona y tioridazina. Se recomienda monitorear los efectos terapéuticos y adversos cuando estos medicamentos se administran concomitantemente con dosis antirretrovirales de ritonavir.</p> <p>Debido a la inhibición de CYP3A por ritonavir, se espera que las concentraciones de lurasidona aumenten. La administración concomitante de lurasidona está contraindicada (ver sección Contraindicaciones).</p> <p>Debido a la inhibición del CYP3A por ritonavir, se espera que las concentraciones de quetiapina aumenten. La administración concomitante de Paxlovid® y quetiapina está contraindicada ya que puede aumentar la toxicidad relacionada con quetiapina (ver sección Contraindicaciones).</p>
Agonistas-β2 (acción prolongada)	↑salmeterol	Ritonavir inhibe el CYP3A4 y como resultado se espera un marcado aumento de las concentraciones plasmáticas de salmeterol. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante.
Antagonista de los canales de calcio	↑amlodipino, ↑diltiazem, ↑nifedipino	Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético o como agente antirretroviral inhibe el CYP3A4 y como resultado se espera que aumente las concentraciones plasmáticas de los antagonistas de los canales de calcio. Se recomienda monitorear cuidadosamente los efectos terapéuticos y adversos cuando estos medicamentos se administran concomitantemente con ritonavir.
Antagonistas de endotelina	↑bosentán ↑riociguat	<p>La co-administración de bosentan y ritonavir puede aumentar la C_{max} y el ABC de bosentán en estado estable.</p> <p>Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición de CYP3A y P-gp por ritonavir. No se recomienda la administración concomitante de riociguat con Paxlovid® (ver IPP de riociguat).</p>
Derivados ergotamínicos	↑dihidroergotamina, ↑ergonovina, ↑ergotamina, ↑metilergonovina	La co-administración con ritonavir es probable que produzca un aumento de las concentraciones plasmáticas de los derivados ergotamínicos y, por lo tanto, está contraindicada (ver sección Contraindicaciones).

<p>Antivirus de acción directa del VHC</p>	<p>↑glecaprevir/pibrentasvir</p>	<p>Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición de la P-gp, la BCRP y el OATP1B por ritonavir. No se recomienda la administración concomitante de glecaprevir/pibrentasvir y Paxlovid® debido a un aumento del riesgo de elevación de ALT asociado con un aumento de la exposición a glecaprevir.</p>
<p>HMG Co-A Reductasa</p>	<p>↑atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina</p>	<p>Se espera que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa que son altamente dependientes del metabolismo de CYP3A, como lovastatina y simvastatina, tengan un marcado aumento de las concentraciones plasmáticas cuando se co-administran con ritonavir dosificado como agente antirretroviral o como potenciador farmacocinético. Dado que el aumento de las concentraciones de lovastatina y simvastatina puede predisponer a los pacientes a miopatías, incluyendo rabdomiólisis, la combinación de estos medicamentos con ritonavir está contraindicada (ver sección Contraindicaciones). Atorvastatina es menos dependiente del CYP3A para su metabolismo. Aunque la eliminación de rosuvastatina no depende de CYP3A, se ha notificado un aumento de la exposición a rosuvastatina con la co-administración de ritonavir. El mecanismo de esta interacción no es claro, pero puede ser el resultado de la inhibición del transportador. Cuando se utiliza con ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético o como agente antirretroviral, se deben administrar las dosis más bajas posibles de atorvastatina o rosuvastatina. El metabolismo de pravastatina y fluvastatina no depende del CYP3A, y no se esperan interacciones con ritonavir. Si está indicado el tratamiento con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, se recomienda pravastatina o fluvastatina.</p>
<p>Anticonceptivo hormonal</p>	<p>↓etinilestradiol (40%, 32%)</p>	<p>Debido a la reducción de las concentraciones de etinilestradiol, se debe considerar la utilización concomitante de ritonavir con métodos anticonceptivos de barrera u otros métodos anticonceptivos no hormonales cuando ritonavir se administra como agente antirretroviral o como potenciador farmacocinético. Ritonavir puede cambiar el perfil de hemorragia uterino y reducir la eficacia de los anticonceptivos que contienen estradiol.</p>

<p>Inmunosupresores</p>	<p>↑Ciclosporina ↑Tacrolimus ↑Everolimus</p>	<p>Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético o agente antirretroviral inhibe CYP3A4 y como resultado se espera un aumento de las concentraciones plasmáticas de ciclosporina, tacrolimus o everolimus. Se recomienda monitoreo estrecho de los efectos terapéuticos y adversos cuando estos medicamentos se administran concomitantemente con ritonavir.</p>
<p>Agentes modificadores de lípidos</p>	<p>↑Lomitapida</p>	<p>Los inhibidores del CYP3A4 aumentan la exposición a la lomitapida, con inhibidores fuertes la exposición aumenta aproximadamente 27 veces. Debido a la inhibición de CYP3A por ritonavir, se espera que las concentraciones de lomitapida aumenten. El uso concomitante de Paxlovid® con lomitapida está contraindicado (ver IPP de lomitapida) (ver sección Contraindicaciones).</p>
<p>Inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE5)</p>	<p>↑Avanafil (13-veces, 2.4-veces) ↑Sildenafil (11-veces, 4-veces) ↑Tadalafil (124%, ↔) ↑Vardenafil (49-veces, 13-veces)</p>	<p>El uso concomitante de avanafil con Paxlovid® está contraindicado (ver sección Contraindicaciones).</p> <p>El uso concomitante de sildenafil para el tratamiento de la disfunción eréctil con ritonavir dosificado como agente antirretroviral o como potenciador farmacocinético debe realizarse con precaución y en ningún caso la dosis de sildenafil debe superar los 25 mg en 48 horas. El uso concomitante de sildenafil con Paxlovid® está contraindicado en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (ver sección Contraindicaciones).</p> <p>El uso concomitante de tadalafil para el tratamiento de la disfunción eréctil con ritonavir dosificado como agente antirretroviral o como potenciador farmacocinético debe realizarse con precaución a dosis reducidas de no más de 10 mg de tadalafil cada 72 horas, aumentando el monitoreo de las reacciones adversas.</p> <p>El uso concomitante de vardenafil con Paxlovid® está contraindicado (ver sección Contraindicaciones).</p>
<p>Sedantes/hipnóticos</p>	<p>↑Clorazepato, ↑Diazepam, ↑Estazolam, ↑Flurazepam, ↑Midazolam oral y parenteral</p>	<p>Es probable que la co-administración de ritonavir produzca un aumento de las concentraciones plasmáticas de clorazepato, diazepam, estazolam y flurazepam y, por lo tanto, está contraindicada (ver la sección Contraindicaciones). Midazolam se metaboliza ampliamente por el CYP3A4. La</p>

	<p>↑Triazolam (> 20-veces, 87%)</p> <p>↓Petidina (62%, 59%), ↑Metabolito Norpetidina (47%, 87%)</p> <p>↑Alprazolam (2.5-veces, ↔)</p> <p>↑Buspirona</p>	<p>co-administración con Paxlovid® puede causar un gran aumento en la concentración de midazolam. Se espera que las concentraciones plasmáticas de midazolam sean significativamente mayores cuando midazolam se administra por vía oral. Por lo tanto, Paxlovid® no debe co-administrarse con midazolam administrado por vía oral (ver sección Contraindicaciones), mientras que se debe tener precaución con la co-administración de Paxlovid® y 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 co-administra con midazolam parenteral, debe hacerse en una unidad de cuidados intensivos (UCI) o lugar similar que asegure una estrecha monitorización clínica y un tratamiento médico adecuado en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Debe considerarse un ajuste de la dosis de midazolam, especialmente si se administra más de una dosis única de midazolam.</p> <p>Es probable que la co-administración con ritonavir produzca un aumento de las concentraciones plasmáticas de triazolam, por lo que está contraindicada (ver sección Contraindicaciones)</p> <p>El uso de petidina y ritonavir está contraindicado debido al aumento de las concentraciones del metabolito, norpetidina, que tiene tanto actividad analgésica como estimulante del SNC. Las concentraciones elevadas de norpetidina pueden aumentar el riesgo de efectos sobre el SNC (por ejemplo, convulsiones) (ver sección Contraindicaciones).</p> <p>El metabolismo del alprazolam se inhibe tras la introducción de ritonavir. Se debe tener precaución durante los primeros días en que alprazolam se co-administre con ritonavir dosificado como agente antirretroviral o como potenciador farmacocinético, antes del desarrollo de inducción del metabolismo de alprazolam.</p> <p>Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético o como agente antirretroviral inhibe el CYP3A y como resultado se espera que aumente las concentraciones plasmáticas de buspirona. Se recomienda monitorear cuidadosamente los efectos terapéuticos y</p>
--	--	---

		adversos cuando bupiriona se administra concomitantemente con ritonavir.
Inductores del sueño	↑Zolpidem (28%, 22%)	Zolpidem y ritonavir pueden co-administrarse con una monitorización cuidadosa de los efectos sedantes excesivos.
Medicamentos para dejar de fumar	↓Bupropión (22%, 21%)	Bupropión se metaboliza principalmente por el CYP2B6. Se espera que la administración concomitante de bupropión con dosis repetidas de ritonavir disminuya los niveles de bupropión. Se cree que estos efectos representan la inducción del metabolismo de bupropión. Sin embargo, debido a que ritonavir también ha demostrado inhibir el CYP2B6 <i>in vitro</i> , no se debe exceder la dosis recomendada de bupropión. A diferencia de la administración a largo plazo de ritonavir, no hubo interacción significativa con bupropión después de la administración a corto plazo de dosis bajas de ritonavir (200 mg dos veces al día durante 2 días), lo que sugiere que las reducciones en las concentraciones de bupropión pueden haber aparecido varios días después del inicio de la co-administración de ritonavir.
Esteroides	Propionato de fluticasona inhalado, inyectable o intranasal, budesonida, triamcinolona, ↑Dexametasona	Se han notificado efectos sistémicos de los corticosteroides incluyendo síndrome de Cushing y supresión adrenal (se observó una disminución de los niveles plasmáticos de cortisol del 86%) en pacientes que recibieron ritonavir y propionato de fluticasona inhalado o intranasal; también pueden producirse efectos similares con otros corticosteroides metabolizados por CYP3A, por ejemplo, budesonida y triamcinolona. En consecuencia, no se recomienda la administración concomitante de ritonavir dosificado como agente antirretroviral o como potenciador farmacocinético y estos glucocorticoides a menos que el beneficio potencial del tratamiento supere el riesgo de efectos sistémicos de los corticosteroides. Debe considerarse una reducción de la dosis del glucocorticoide con una monitorización estrecha de los efectos locales y sistémicos o un cambio a un glucocorticoide, que no es un sustrato del CYP3A4 (p.ej. beclometasona). Además, en caso de retirada de los glucocorticoides, puede ser necesaria una reducción progresiva de la dosis durante un periodo más largo. Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético o como agente antirretroviral inhibe el CYP3A y como resultado se espera que aumente las concentraciones plasmáticas de dexametasona. Se recomienda monitorear

	↑Prednisolona (28%, 9%)	<p>cuidadosamente los efectos terapéuticos y adversos cuando se administra dexametasona concomitantemente con ritonavir.</p> <p>Se recomienda monitorear cuidadosamente los efectos terapéuticos y adversos cuando se administra prednisolona concomitantemente con ritonavir. El ABC del metabolito prednisolona aumentó en un 37 y 28% después de 4 y 14 días de ritonavir, respectivamente.</p>
Terapia de reemplazo de hormona tiroidea	Levotiroxina	<p>Se han reportado casos postcomercialización que indican una interacción potencial entre productos que contienen ritonavir y levotiroxina. En pacientes tratados con levotiroxina debe monitorearse la hormona estimulante de la tiroides (TSH) al menos el primer mes después de iniciar y/o finalizar el tratamiento con ritonavir.</p>

Abreviaturas: ATL=alanina aminotransferasa, ABC= área bajo la curva; C_{max}= concentraciones máximas.

a. Ver sección Farmacocinética y farmacodinamia, Estudios de interacción realizados con PF-07321332/ritonavir.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Hasta el momento no se han realizado estudios sobre alteraciones en los resultados de las pruebas de laboratorio.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD

Toxicología

Los estudios de toxicidad a dosis repetidas de hasta 1 mes de duración de PF-07321332 en ratas y monos no produjeron hallazgos adversos.

Los estudios de toxicidad de dosis repetidas de ritonavir en animales identificaron órganos objetivo principales como el hígado, la retina, la glándula tiroides y el riñón. Las alteraciones hepáticas involucraron elementos hepatocelulares, biliares y fagocíticos y estuvieron acompañadas de incrementos en las enzimas hepáticas. Se ha observado hiperplasia del epitelio pigmentario de la retina y degeneración retiniana en todos los estudios con roedores realizados con ritonavir, pero no se ha observado en perros. La evidencia ultraestructural sugiere que estos cambios retinianos pueden ser secundarios a la fosfolipidosis. Sin embargo, los ensayos clínicos no revelaron ninguna evidencia de cambios oculares inducidos por medicamentos en humanos. Todos los cambios tiroideos fueron reversibles tras la interrupción del tratamiento con 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, como degeneración tubular, inflamación crónica y proteinuria, que se consideran atribuibles a una enfermedad espontánea específica de la especie. Además, en los ensayos clínicos no se observaron anomalías renales clínicamente significativas.

Carcinogénesis

Paxlovid® no ha sido evaluado en cuanto a su potencial para causar carcinogenicidad.

PF-07321332 no ha sido evaluado para determinar el potencial de carcinogenicidad.

Los estudios de carcinogenicidad a largo plazo de ritonavir en ratones y ratas revelaron potencial oncogénico específico para estas especies, pero no se consideran relevantes para los seres humanos.

Mutagénesis

Paxlovid® no ha sido evaluado en cuanto al potencial para causar mutagenicidad.

PF-07321332 no fue genotóxico en una batería de ensayos, incluyendo mutagenicidad bacteriana, aberración cromosómica utilizando células TK6 linfoblastoides humanas y ensayos de micronúcleos en ratas *in vivo*.

Ritonavir resultó ser negativo para la actividad mutagénica o clastogénica en una batería de ensayos *in vitro* e *in vivo*, incluyendo el ensayo de mutación inversa bacteriana de Ames utilizando *S. typhimurium* y *E. coli*, el ensayo de linfoma de ratón, la prueba de micronúcleos de ratón y los ensayos de aberración cromosómica en linfocitos humanos.

Toxicidad reproductiva

PF-07321332

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano, PF-07321332 se administró a ratas macho y hembra por sonda oral a dosis de 60, 200 ó 1,000 mg/kg/día una vez al día, comenzando 14 días antes del apareamiento, a lo largo de la fase de apareamiento, y continuó durante el Día de Gestación 6 para hembras y para un total de 32 dosis en machos. No hubo efectos sobre la fertilidad, el rendimiento reproductivo o el desarrollo embrionario temprano a dosis de hasta 1,000 mg/kg/día que representen 12x/4.3x con base en la C_{max}/ABC_{24} humana prevista a una dosis de 300 mg/100 mg de PF-07321332/ritonavir dos veces al día.

La toxicidad embriofetal potencial de PF-07321332 se evaluó en los estudios definitivos en ratas y conejos a dosis de hasta 1,000 mg/kg/día. No se observó ningún efecto relacionado con PF-07321332 en ninguno de los parámetros del estudio de desarrollo embriofetal de rata (EFD) hasta la dosis más alta de 1,000 mg/kg/día (margen de exposición de 16x/7.8x basado en el total C_{max}/ABC_{24} exposición humana prevista a una dosis de 300 mg/100 mg PF-07321332/ritonavir dos veces al día). En el estudio de EFD en conejo, no hubo ningún efecto relacionado con PF-07321332 en la morfología fetal o viabilidad embriofetal hasta la dosis más alta de 1,000 mg/kg/día (margen de exposición de 24x/10x basado en el total C_{max}/AUC_{24}), sin embargo, se observaron pesos fetales bajos adversos relacionados con PF-07321332 (control de 0.91x) a 1,000 mg/kg/día en presencia de efectos no adversos de baja magnitud sobre el cambio de peso corporal materno y el consumo de alimentos a esta dosis. Es probable que el retraso del crecimiento sea reversible tras la interrupción de la exposición en humanos, y no estuvo presente a la dosis intermedia (10x/2.8x C_{max}/AUC_{24} sobre la exposición clínica prevista). No hubo manifestaciones graves relacionadas con PF-07321332 de toxicidad en el desarrollo (malformaciones y letalidad embriofetal) a la dosis más alta probada, 1,000 mg/kg/día.

Ritonavir

Ritonavir no produjo efectos sobre la fertilidad en ratas.

Ritonavir se administró por vía oral a ratas gestantes (a 0, 15, 35 y 75 mg/kg/día) y conejos (a 0, 25, 50 y 110 mg/kg/día) durante la organogénesis (en día de gestación 6 a 17 y 6 a 19, respectivamente). No se observó evidencia de teratogenicidad debida a ritonavir en ratas y conejos. En ratas se observó en presencia de toxicidad materna un aumento de la incidencia de las reabsorciones tempranas, retrasos en la osificación y variaciones en el desarrollo, así como una disminución del peso corporal fetal. También se observó un ligero aumento en la incidencia de criptorquidismo en ratas (a dosis tóxicas para la madre). En conejos, se observaron resorciones, disminución del tamaño de la camada y disminución del peso fetal en presencia de toxicidad materna. En el estudio de desarrollo pre y postnatal en ratas, la administración de 0, 15, 35 y 60 mg/kg/día de ritonavir desde el día de gestación 6 hasta el Día Postnatal 20 no produjo toxicidad en el desarrollo.

Fertilidad

No hay datos en humanos sobre el efecto de Paxlovid® sobre la fertilidad. No se dispone de datos en humanos sobre el efecto de PF-07321332 sobre la fertilidad. El PF-07321332 no produjo efectos sobre la fertilidad en ratas.

No hay datos en humanos sobre el efecto de ritonavir sobre la fertilidad. El ritonavir no produjo efectos sobre la fertilidad en ratas.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Paxlovid® corresponde a tabletas de PF-07321332 co-ensadas con tabletas de ritonavir.

PF-07321332 debe co-administrarse con ritonavir. Si no se co-administra correctamente PF-07321332 con ritonavir, las concentraciones plasmáticas de PF-07321332 serán insuficientes para lograr el efecto terapéutico deseado.

Posología

La dosis recomendada es de 300 mg de PF-07321332 (dos tabletas de 150 mg) con 100 mg de ritonavir (una tableta de 100 mg), todas administradas por vía oral dos veces al día durante 5 días. Paxlovid® debe administrarse lo antes posible después de los resultados positivos de las pruebas virales directas del SARS-CoV-2 y dentro de los 5 días del inicio de los síntomas.

Paxlovid® puede tomarse con o sin alimentos. Las tabletas deben deglutirse enteras y no masticarse, romperse ni triturarse.

Las dosis olvidadas se debe tomar tan pronto como sea posible y dentro de las 8 horas de la hora programada, y se debe reanudar el esquema de dosificación normal. Si han transcurrido más de 8 horas, no se debe tomar la dosis olvidada y el tratamiento debe reanudarse de acuerdo con el esquema de dosificación normal.

Si un paciente requiere hospitalización debido a un COVID-19 grave o crítico después de iniciar el tratamiento con Paxlovid®, el paciente debe completar el tratamiento completo de 5 días a discreción de su médico.

Poblaciones especiales*Población pediátrica*

La seguridad y eficacia de Paxlovid® en pacientes pediátricos menores de 18 años no han sido establecidas todavía.

Pacientes en edad avanzada

Actualmente no se recomienda ningún ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve.

En pacientes con insuficiencia renal moderada, la dosis de Paxlovid® debe reducirse a PF-07321332/ritonavir 150 mg/100 mg (1 tableta de cada uno) dos veces al día durante 5 días. La tableta restante del PF-07321332 debe desecharse de acuerdo con las normativas locales.

Paxlovid® no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave o con falla renal, ya que aún no se ha determinado la dosis adecuada (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia).

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).

No se dispone de datos farmacocinéticos o de seguridad sobre el uso de PF-07321332 o ritonavir en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C), por lo que Paxlovid® está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pfizer

LLD_Mex_SPC GB_31Dic2021_v1

29 de 54

Tratamiento concomitante con un régimen que contenga ritonavir o cobicistat

No es necesario ajustar la dosis; la dosis de Paxlovid® es de 300 mg/100 mg dos veces al día durante 5 días.

Los pacientes a los que se les haya diagnosticado una infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o por el virus de la hepatitis C (VHC) y que estén recibiendo un régimen que contenga ritonavir o cobicistat, deben continuar con su tratamiento como está indicado.

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

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

15. PRESENTACIONES

Caja de cartón con 20 tabletas de PF-07321332 y 10 tabletas de Ritonavir.

16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente entre 20°C y 25°C.
Excursiones permitidas entre 15°C y 30°C.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Vía de administración: oral.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Conservar a temperatura ambiente entre 20°C y 25°C.

Excursiones permitidas entre 15°C y 30°C.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:

farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com

ó a la línea Pfizer 800 401 2002.

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO**PFIZER, S.A. DE C.V.**

Km. 63 Carretera México Toluca,
Zona Industrial, C.P. 50140,
Toluca, México, México.

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Numero SSA: XXXYXXX SSA Fracción.

®Marca Registrada

Clave de IPP: 223300404C0001

Fecha de aprobación: 14-Jan-2022

Para control interno de Pfizer

Elaboró:	Ariadna Herrera Díaz
Fecha de elaboración:	10-ENE-2022
PCO que revisó:	Victor Cesar Moreno
Fecha de revisión:	13-Jan-21
Médico que revisó :	Fernando Antonio Silva Sánchez
Fecha de revisión:	(12/ENE/22)
Referencia:	SPC GB (31Dic21)
Motivo y descripción del cambio:	Nuevo registro.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Paxlovid®
 PF-07321332/ritonavir
 Tableta
150 mg/100 mg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Paxlovid®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

PF-07321332/ritonavir

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN**Tableta de PF-07321332**

Cada tableta contiene:

<i>PF-07321332</i>	<i>150 mg</i>
--------------------	---------------

Vehículo c.b.p.	1 tableta
-----------------	-----------

Tableta de Ritonavir

Cada tableta contiene:

<i>Ritonavir</i>	<i>100 mg</i>
------------------	---------------

Vehículo c.b.p.	1 tableta
-----------------	-----------

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Paxlovid® está indicado para el tratamiento de COVID-19 en adultos que no requieren oxígeno suplementario y que tienen un mayor riesgo de progresión a COVID-19 grave (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia)

5. CONTRAINDICACIONES

Paxlovid® está contraindicado en pacientes:

- Con antecedentes de hipersensibilidad clínicamente significativa a los principios activos (PF-07321332/ritonavir) o a alguno de los excipientes de la fórmula.
- Con insuficiencia hepática grave.
- Con insuficiencia renal grave.

Paxlovid® también está contraindicado con medicamentos que dependen en gran medida del CYP3A para la depuración y para los cuales las concentraciones plasmáticas elevadas se asocian con reacciones graves y/o potencialmente mortales. Paxlovid® también está contraindicado con medicamentos que son potentes inductores de CYP3A donde las concentraciones plasmáticas significativamente reducidas de PF-07321332/ritonavir pueden estar asociadas con la posible pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia.

Tabla 1: Medicamentos que están contraindicados para su uso concomitante con PF-07321332/ritonavir

Clase de medicamento	Medicamentos dentro de la clase	Comentarios clínicos
Interacciones que dan lugar a un aumento de las concentraciones de medicamento administrado de forma concomitante ya que Paxlovid® inhibe su vía metabólica CYP3A4		
Antagonista alfa 1-adrenorreceptor	alfuzosina	El aumento de las concentraciones plasmáticas de alfuzosina puede producir hipotensión grave.
Analgésicos	petidina, piroxicam, propoxifeno	El aumento de las concentraciones plasmáticas de norpetidina, piroxicam y propoxifeno pueden dar lugar a depresión respiratoria grave o anomalías hematológicas.
Antianginoso	ranolazina	El posible aumento de las concentraciones plasmáticas de ranolazina puede dar lugar a reacciones graves y/o potencialmente mortales.
Antineoplásicos	neratinib	Aumento de las concentraciones plasmáticas de neratinib que puede aumentar el potencial de reacciones graves y/o potencialmente mortales, incluida hepatotoxicidad.
	venetoclax	Aumento de las concentraciones plasmáticas de venetoclax que puede aumentar el riesgo de síndrome de lisis tumoral al inicio de la dosis y durante la fase de ajuste de dosis.
Antiarrítmicos	amiodarona, bepridil, dronedarona, encainida, flecainida, propafenona, quinidina	Las concentraciones plasmáticas potencialmente elevadas de amiodarona, bepridil, dronedarona, encainida, flecainida, propafenona y quinidina pueden dar lugar a arritmias u otros efectos adversos graves.
Antibiótico	ácido fusídico	Aumento de las concentraciones plasmáticas de ácido fusídico y ritonavir.
Medicamentos para la gota	colchicina	El aumento de las concentraciones plasmáticas de colchicina puede dar lugar a reacciones graves y/o potencialmente mortales en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática.
Antihistamínicos	astemizol, terfenadina	El aumento de las concentraciones plasmáticas de astemizol y terfenadina puede dar lugar a arritmias graves por estos agentes.
Antipsicóticos/neurolépticos	lurasidona, pimozida, clozapina	El aumento de las concentraciones plasmáticas de lurasidona, pimozida y clozapina puede dar lugar a reacciones graves y/o potencialmente mortales.

	quetiapina	El aumento de las concentraciones plasmáticas de quetiapina puede provocar coma.
Derivados ergotamínicos	dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina	Aumento de las concentraciones plasmáticas de los derivados ergotamínicos conduce a toxicidad aguda por ergotamínicos, incluyendo vasoespasmo e isquemia.
Agente de motilidad gastrointestinal	cisaprida	Aumento de las concentraciones plasmáticas de cisaprida, aumentando así el riesgo de arritmias graves por este agente.
Agentes modificadores de lípidos Inhibidores de la HMG-CoA reductasa Inhibidor de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomales (MTTP, por sus siglas en inglés)	lovastatina, simvastatina lomitapida	El aumento de las concentraciones plasmáticas de lovastatina y simvastatina produce un aumento del riesgo de miopatía, incluyendo rhabdomiólisis. Aumento de las concentraciones plasmáticas de lomitapida
Inhibidor de la PDE5	avanafil, vardenafil sildenafil (Revatio®) cuando se utiliza para la hipertensión arterial pulmonar (HAP)	Aumento de las concentraciones plasmáticas de avanafil y vardenafil El aumento de las concentraciones plasmáticas de sildenafil puede potencialmente producir alteraciones visuales, hipotensión, erección prolongada y síncope.
Sedantes/somníferos	clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, triazolam, midazolam oral	El aumento de las concentraciones plasmáticas de clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, triazolam y midazolam oral puede aumentar el riesgo de sedación extrema y depresión respiratoria.
Interacciones que dan lugar a una disminución de las concentraciones de PF-07321332/ritonavir, ya que los medicamentos concomitantes inducen la vía metabólica CYP3A4 de Paxlovid®		
Anticonvulsivos	carbamazepina ^a , fenobarbital, fenitoína	La disminución de las concentraciones plasmáticas de PF-07321332/ritonavir puede dar lugar a pérdida de la respuesta virológica y una posible resistencia.
Antimicobacterianos	rifampicina	Las concentraciones plasmáticas potencialmente disminuidas de PF-07321332/ritonavir pueden dar lugar a la pérdida de la respuesta virológica y una posible resistencia.
Productos herbales	Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	Las concentraciones plasmáticas potencialmente disminuidas de PF-07321332/ritonavir pueden dar lugar a la pérdida de la respuesta virológica y una posible resistencia.

b. Ver sección Farmacocinética y farmacodinamia, Estudios de interacción con PF-07321332/ritonavir.

6. PRECAUCIONES GENERALES

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

El inicio del tratamiento con 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 medicamentos metabolizados por CYP3A.

El inicio de los medicamentos que inhiben o inducen el CYP3A puede aumentar o disminuir las concentraciones de Paxlovid®, respectivamente.

Estas interacciones pueden conducir a:

- Reacciones adversas clínicamente significativas, que pueden conducir a eventos graves, potencialmente mortales o fatales 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 Tabla 1 para medicamentos que están contraindicados para uso concomitante con PF-07321332/ritonavir (ver sección Contraindicaciones) y Tabla 3 para interacciones potencialmente significativas con otros medicamentos (ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género). Se debe considerar la posibilidad de interacciones con otros medicamentos antes y durante el tratamiento con Paxlovid®. Se deben revisar los medicamentos concomitantemente durante el tratamiento con Paxlovid® y se debe vigilar al paciente para detectar reacciones adversas asociadas con los medicamentos concomitantes. El riesgo de interacciones con medicamentos concomitantes durante el periodo de tratamiento de 5 días con Paxlovid® debe evaluarse ante el riesgo que conllevaría no recibir Paxlovid®.

Hepatotoxicidad

Se han producido elevaciones de transaminasas hepáticas, hepatitis clínica e ictericia en pacientes que recibieron ritonavir. Por tanto, se debe tener precaución al administrar Paxlovid® a pacientes con enfermedades hepáticas pre-existentes, alteraciones de las enzimas hepáticas o hepatitis.

Resistencia al VIH

Como PF-07321332 se co-administra con ritonavir, puede existir riesgo de que el VIH-1 desarrolle resistencia a los inhibidores de la proteasa del VIH en personas con infección por VIH-1 no controlada o no diagnosticada.

Excipientes

Las tabletas de PF-07321332 contienen lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Las tabletas de PF-07321332 y ritonavir contienen cada uno menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, esencialmente "exentos de sodio".

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No existen estudios clínicos que evalúen los efectos de Paxlovid® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

No existen datos en humanos sobre el uso de Paxlovid® durante el embarazo para informar el riesgo asociado al fármaco de resultados adversos del desarrollo. Las mujeres en edad fértil deben evitar quedar embarazadas durante el tratamiento con Paxlovid®.

Pfizer

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 eficaz o un método anticonceptivo de barrera adicional durante el tratamiento y hasta después de un ciclo menstrual completo después de interrumpir Paxlovid® (ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género).

Embarazo

No hay datos sobre el uso de Paxlovid® en mujeres embarazadas. No se recomienda Paxlovid® durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos eficaces.

No hubo ningún efecto relacionado con PF-07321332 sobre la morfología fetal o la viabilidad embriofetal a ninguna dosis probada en estudios de toxicidad del desarrollo embriofetal de rata o conejo (ver sección Precauciones en relación con efecto de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad).

Un gran número de mujeres embarazadas estuvieron expuestas a ritonavir durante el embarazo. Estos datos se refieren principalmente a exposiciones en las que se utilizó ritonavir en terapia de combinación y no a dosis terapéuticas de ritonavir, sino a dosis bajas como potenciador farmacocinético para otros inhibidores de proteasa, similar a la dosis de ritonavir utilizada para PF-07321332/ritonavir. Estos datos no indican un aumento en la tasa de defectos congénitos en comparación con las tasas observadas en los sistemas de vigilancia de defectos congénitos basados en la población. Los datos en animales en tratamiento con ritonavir han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección Precauciones en relación con efecto de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad).

Lactancia

No hay datos en humanos sobre el uso de Paxlovid® en la lactancia.

Se desconoce si PF-07321332 se excreta en la leche humana o animal, y los efectos de este en el recién nacido/lactante, o los efectos en la producción de leche. Los datos publicados son limitados e informan que el ritonavir está presente en la leche materna. No hay información sobre los efectos de ritonavir en el recién nacido/lactante o sobre los efectos del medicamento en la producción de leche. No se puede excluir un riesgo para el recién nacido/lactante. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Paxlovid® y durante 7 días después de la última dosis de Paxlovid®.

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Paxlovid® se basa en los datos del Estudio C4671005 (EPIC-HR), un ensayo de fase 2/3 aleatorizado y controlado con placebo en pacientes adultos no hospitalizados con un diagnóstico confirmado por un laboratorio de SARS-CoV-2 (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia). Un total de 1349 participantes adultos sintomáticos mayores de 18 años con alto riesgo de desarrollar una enfermedad grave por COVID-19 recibieron al menos una dosis de Paxlovid® (PF-07321332/ritonavir 300 mg/100 mg) (n=672) o placebo (n=677). Los fármacos del estudio debían tomarse dos veces al día durante un máximo de 5 días.

Las reacciones adversas en el grupo de Paxlovid® ($\geq 1\%$) que se produjeron con mayor frecuencia que en el grupo de placebo fueron diarrea (3.9% y 1.9%, respectivamente), vómitos (1.3% y 0.3%) y disgeusia (4.8% y 0.1%).

Resumen tabulado de reacciones adversas

Las reacciones adversas de la Tabla 6 se enumeran a continuación por clasificación de órganos y sistemas y frecuencia. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: Muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2: Reacciones adversas con Paxlovid®

Clasificación por órganos y sistemas	Categoría de frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Disgeusia
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Diarrea, vómito

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Paxlovid® en pacientes pediátricos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas.

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento después de la autorización. Permite un seguimiento continuo de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar cualquier sospecha de reacciones adversas a través del contacto de farmacovigilancia marcado en la sección Leyendas de protección.

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Paxlovid® (PF-07321332/ritonavir) es un inhibidor de CYP3A y puede aumentar las concentraciones plasmáticas de medicamentos que son metabolizados principalmente por el CYP3A. Los medicamentos que son ampliamente metabolizados por CYP3A y tienen un alto metabolismo de primer paso parecen ser los más susceptibles a grandes aumentos en la exposición cuando se administran concomitantemente con PF-07321332/ritonavir. Por ende está contraindicada la co-administración de PF-07321332/ritonavir con medicamentos altamente dependientes de CYP3A para la depuración y para los cuales las concentraciones plasmáticas elevadas están asociadas con eventos graves y/o que son potencialmente mortales (ver Tabla 5, sección Contraindicaciones).

Los resultados del estudio *in vitro* mostraron que PF-07321332 puede ser inductor de CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C9. Se desconoce la relevancia clínica. Según datos *in vitro*, PF-07321332 tiene un bajo potencial para inhibir BCRP, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3 y OCT2. Existe la posibilidad de que PF-07321332 inhiba MDR1, MATE1, OCT1 y OATP1B1 en concentraciones clínicamente relevantes.

El ritonavir tiene una alta afinidad por varias isoformas del citocromo P450 (CYP) y puede inhibir la oxidación en el siguiente orden de clasificación: CYP3A4 > CYP2D6. El ritonavir también tiene una alta afinidad por la glicoproteína P (P-gp) y puede inhibir este transportador. Ritonavir puede inducir glucuronidación y oxidación por CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19, aumentando así la biotransformación de algunos medicamentos metabolizados por estas vías y puede resultar en una disminución de la exposición sistémica a dichos medicamentos, lo que podría disminuir o acortar su efecto terapéutico.

La co-administración de otros sustratos de CYP3A4 que pueden conducir a una interacción potencialmente significativa debe considerarse solo si los beneficios superan los riesgos (ver Tabla 7).

PF-07321332/ritonavir es un sustrato de CYP3A; por lo tanto, los medicamentos que inducen CYP3A pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de PF-07321332 y ritonavir y reducir el efecto terapéutico de Paxlovid®.

Los medicamentos enumerados en la Tabla 5 (ver sección Contraindicaciones) y la Tabla 7 son una guía y no se consideran una lista completa de todos los posibles medicamentos que pueden interactuar con PF-07321332/ritonavir. El médico debe consultar las referencias apropiadas para obtener información completa.

Tabla 3: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Clase de medicamento	Medicamento dentro de la clase (cambio de ABC, cambio de C _{max})	Comentarios clínicos
Antagonista de los receptores adrenérgicos-alfa 1	↑Alfuzosina	El aumento de las concentraciones plasmáticas de alfuzosina puede provocar hipotensión grave y, por tanto, está contraindicado (ver sección Contraindicaciones).
Derivados de la anfetamina	↑Anfetamina	Es probable que el ritonavir dosificado como agente antirretroviral inhiba el CYP2D6 y, como resultado se espera que aumente las concentraciones de anfetamina y sus derivados. Se recomienda monitorear cuidadosamente las reacciones adversas cuando estos medicamentos se co-administran con Paxlovid®.
Analgésicos	↑Buprenorfina (57%, 77%), ↑Norbuprenorfina (33%, 108%)	El aumento en los niveles plasmáticos de buprenorfina y su metabolito activo no dieron lugar a cambios farmacodinámicos clínicamente significativos en una población de pacientes tolerantes a opioides. Por lo tanto, puede que no sea necesario ajustar la dosis de buprenorfina cuando las dos se administran juntas.
	↑Petidina, ↑Piroxicam, ↑Propoxifeno	El aumento de las concentraciones plasmáticas de norpetidina, piroxicam y propoxifeno puede provocar depresión respiratoria grave o anomalías hematológicas (ver sección Contraindicaciones).
	↑Fentanilo	Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético inhibe CYP3A4 y como resultado se espera un aumento de las concentraciones plasmáticas de fentanilo. Se recomienda vigilancia estrecha de los efectos terapéuticos y de los efectos adversos (incluyendo depresión respiratoria) cuando fentanilo se administra concomitantemente con ritonavir.
	↓Metadona (36%, 38%)	Puede ser necesario aumentar la dosis de metadona cuando se co-administra con ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético debido a la inducción de la glucuronidación. Debe considerarse un ajuste de la dosis con base en la respuesta clínica del paciente a la terapia con metadona.
	↓Morfina	Los niveles de morfina pueden disminuir debido a la inducción de la glucuronidación por ritonavir co-administrado dosificado como potenciador farmacocinético.

Antianginoso	↑Ranolazina	Debido a la inhibición de CYP3A por ritonavir, se espera que aumenten las concentraciones de ranolazina. Está contraindicada la administración concomitante con ranolazina (ver sección Contraindicaciones).
Antiarrítmicos	↑ amiodarona, ↑ dronedarona, ↑ flecainida, ↑ propafenona ↑quinidina ↑digoxina	La co-administración con ritonavir es probable que produzca un aumento de las concentraciones plasmáticas de amiodarona, dronedarona, flecainida, propafenona y quinidina, por lo que está contraindicada (ver sección Contraindicaciones). Esta interacción puede deberse a la modificación del flujo de digoxina mediado por la P-gp por ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético.
Antiasmáticos	↓Teofilina (43%, 32%)	Puede ser necesario aumentar la dosis de teofilina cuando se co-administre con ritonavir, debido a la inducción del CYP1A2.
Antineoplásicos	↑Afatinib ↑Abemaciclib ↑Apalutamida	Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP por sus siglas en inglés) e inhibición aguda de la P-gp por ritonavir. La extensión del aumento en el ABC y la C _{max} depende del momento de la administración del ritonavir. Se debe tener precaución al administrar afatinib con Paxlovid® (ver la IPP de afatinib). Monitoree las reacciones adversas al medicamento (RAM) relacionadas con afatinib. Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición de CYP3A4 por ritonavir. Debe evitarse la co-administración de abemaciclib y Paxlovid®. Si esta co-administración se considera inevitable, consulte la IPP de abemaciclib para las recomendaciones de ajuste de dosis. Monitoree las RAMs relacionadas con el abemaciclib. La apalutamida es un inductor de CYP3A4 de moderado a fuerte, lo que puede conducir a una disminución de la exposición al PF-07321332/ritonavir y a una posible pérdida de la respuesta virológica. Además, las concentraciones séricas de apalutamida pueden aumentar cuando se co-administra con ritonavir, lo que puede dar lugar a reacciones adversas graves, incluyendo convulsiones. No se recomienda el uso concomitante de Paxlovid® con apalutamida. Las concentraciones séricas de ceritinib pueden aumentar debido a la inhibición de

	<p>↑Ceritinib</p> <p>↑Dasatinib, ↑nilotinib, ↑vincristina, ↑vinblastina</p> <p>↑Encorafenib</p> <p>↑Fostamatinib</p> <p>↑Ibrutinib</p> <p>↑Neratinib</p>	<p>CYP3A y P-gp por ritonavir. Se debe tener precaución al administrar ceritinib con Paxlovid®. Consulte la IPP de ceritinib para conocer las recomendaciones de ajuste de dosis. Monitoree las RAMs relacionadas con ceritinib.</p> <p>Las concentraciones séricas pueden aumentar cuando se co-administra con ritonavir, lo que puede aumentar la incidencia de reacciones adversas.</p> <p>Las concentraciones séricas de encorafenib pueden aumentar cuando se co-administra con ritonavir, lo que puede aumentar el riesgo de toxicidad, incluido el riesgo de eventos adversos graves como la prolongación del intervalo QT. Debe evitarse la co-administración de encorafenib y ritonavir. Si se considera que el beneficio es superior al riesgo y se debe utilizar ritonavir, se debe monitorear cuidadosamente la seguridad de los pacientes.</p> <p>La co-administración de fostamatinib con ritonavir puede aumentar la exposición al metabolito de fostamatinib R406, dando lugar a reacciones adversas dependientes de la dosis tales como hepatotoxicidad, neutropenia, hipertensión o diarrea. Consulte la IPP de fostamatinib para ver las recomendaciones de reducción de dosis si se producen estos eventos.</p> <p>Las concentraciones séricas de ibrutinib pueden aumentar debido a la inhibición de CYP3A por ritonavir, lo que resulta en un aumento del riesgo de toxicidad, incluyendo el riesgo de síndrome de lisis tumoral. Debe evitarse la co-administración de ibrutinib y ritonavir. Si se considera que el beneficio es superior al riesgo y se debe utilizar ritonavir, reduzca la dosis de ibrutinib a 140 mg y monitoree estrechamente al paciente por toxicidad.</p> <p>Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición de CYP3A4 por ritonavir. El uso concomitante de neratinib con Paxlovid® está contraindicado debido a reacciones potencialmente graves y/o potencialmente mortales incluyendo hepatotoxicidad (ver sección Contraindicaciones).</p>
--	--	--

	<p>↑Venetoclax</p>	<p>Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición de CYP3A por ritonavir, lo que resulta en un aumento del riesgo de síndrome de lisis tumoral al inicio de la dosis y durante la fase de intensificación (ver sección Contraindicaciones y ver la IPP de venetoclax). En los pacientes que hayan completado la fase de intensificación y que estén tomando una dosis diaria constante de venetoclax, reduzca la dosis de venetoclax en al menos un 75% cuando se utilice con inhibidores fuertes del CYP3A (consulte la IPP de venetoclax para las instrucciones de dosificación).</p>
<p>Anticoagulantes</p>	<p>↑apixabán, dabigatrán</p> <p>↑rivaroxabán (153%, 53%)</p> <p>↑Vorapaxar</p> <p>Warfarina, ↑↓S-Warfarina (9%, 9%), ↓↔R-Warfarina (33%)</p>	<p>Aumento potencial de las concentraciones de apixabán y dabigatrán, lo que puede aumentar el riesgo de hemorragia. Para más información, consulte la IPP de apixabán y dabigatrán.</p> <p>La inhibición del CYP3A y de la P-gp produce un aumento de los niveles plasmáticos y de los efectos farmacodinámicos del rivaroxabán, lo que puede provocar un aumento del riesgo de hemorragia. Por lo tanto, el uso de ritonavir no es recomendado en pacientes que reciben rivaroxaban.</p> <p>Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición de CYP3A por ritonavir. No se recomienda la co-administración de vorapaxar con Paxlovid® (ver IPP de vorapaxar).</p> <p>La inducción de CYP1A2 y CYP2C9 produce una disminución de los niveles de R-warfarina, mientras que se observa un pequeño efecto farmacocinético en S warfarina cuando se administra concomitantemente con ritonavir. La disminución de los niveles de R-warfarina puede conducir a una disminución de la anticoagulación, por lo que se recomienda monitorizar los parámetros de anticoagulación cuando se co-administra warfarina con ritonavir.</p>
<p>Anticonvulsivos</p>	<p>Carbamazepina^a</p>	<p>La carbamazepina es un potente inductor del CYP3A4, lo que puede conducir a una disminución de la exposición al PF-07321332 y a ritonavir y a una posible pérdida de la respuesta virológica. El uso concomitante de carbamazepina con Paxlovid® está contraindicado (ver sección Contraindicaciones).</p>

	<p>↓Divalproex, lamotrigina, fenitoína</p>	<p>Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético induce la oxidación por el CYP2C9 y la glucuronidación y como resultado se espera que disminuya las concentraciones plasmáticas de anticonvulsivantes. Se recomienda monitorear cuidadosamente los niveles séricos o los efectos terapéuticos cuando estos medicamentos se co-administran con ritonavir. La fenitofna puede disminuir los niveles séricos de ritonavir.</p>
<p>Antidepresivos</p>	<p>↑Amitriptilina, fluoxetina, imipramina, nortriptilina, paroxetina, sertralina</p> <p>↑Desipramina (145%, 22%)</p>	<p>Ritonavir dosificado como agente antirretroviral es probable que inhiba el CYP2D6 y como resultado se espera que aumente las concentraciones de imipramina, amitriptilina, nortriptilina, fluoxetina, paroxetina o sertralina. Se recomienda monitorear cuidadosamente los efectos terapéuticos y adversos cuando estos medicamentos se administran concomitantemente con dosis antirretrovirales de ritonavir.</p> <p>El ABC y la C_{max} del metabolito 2-hidroxi disminuyeron un 15% y un 67%, respectivamente. Se recomienda reducir la dosis de desipramina cuando se co-administra con ritonavir.</p>
<p>Medicamentos para la gota</p>	<p>↑Colchicina</p>	<p>Se espera que las concentraciones de colchicina aumenten cuando se co-administre con ritonavir. Se han reportado interacciones medicamentosas potencialmente mortales y mortales en pacientes tratados con colchicina y ritonavir (inhibición de CYP3A4 y P-gp). Está contraindicado el uso concomitante de colchicina con Paxlovid® (ver sección Contraindicaciones).</p>
<p>Antihistamínicos</p>	<p>↑Fexofenadina</p> <p>↑Loratadina</p>	<p>Ritonavir puede modificar la salida de fexofenadina mediada por la P-gp cuando se dosifica como potenciador farmacocinético, produciendo un aumento de las concentraciones de fexofenadina.</p> <p>Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético inhibe CYP3A y como resultado se espera un aumento de las concentraciones plasmáticas de loratadina. Se recomienda monitoreo estrecho de los efectos terapéuticos y de los efectos adversos cuando loratadina se co-administra con ritonavir.</p>
<p>Antiinfecciosos</p>	<p>↑Ácido fusídico</p>	<p>Es probable que la co-administración con ritonavir produzca un aumento de las concentraciones plasmáticas tanto del ácido fusídico como del ritonavir, por lo que está contraindicado (ver sección Contraindicaciones).</p>

	<p>↑Rifabutina (4-veces, 2.5-veces) ↑ metabolito 25-O-desacetil rifabutina (38-veces, 16-veces)</p> <p>Rifampicina</p> <p>↓Voriconazol (39%, 24%)</p> <p>↑Ketoconazol (3.4-veces, 55%)</p> <p>↑Itraconazol^a, ↑Eritromicina</p> <p>↓Atovacuona</p> <p>↑Bedaquilina</p>	<p>Debido al gran aumento del ABC de rifabutina, puede estar indicada la reducción de la dosis de rifabutina a 150 mg tres veces por semana cuando se co-administra con ritonavir como potenciador farmacocinético.</p> <p>Rifampicina es un potente inductor del CYP3A4, lo que puede conducir a una disminución de la exposición a PF-07321332/ritonavir y a una pérdida potencial de la respuesta virológica. Está contraindicado el uso concomitante de rifampicina con Paxlovid® (ver sección Contraindicaciones).</p> <p>Debe evitarse la administración concomitante de voriconazol y ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético, a menos que una evaluación del beneficio/riesgo para el paciente justifique el uso de voriconazol.</p> <p>Ritonavir inhibe el metabolismo de ketoconazol mediado por CYP3A. Debido a una mayor incidencia de reacciones adversas gastrointestinales y hepáticas, debe considerarse una reducción de la dosis de ketoconazol cuando se co-administra con ritonavir.</p> <p>Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético inhibe CYP3A4 y como resultado se espera un aumento de las concentraciones plasmáticas de itraconazol y eritromicina. Se recomienda monitoreo estrecho de los efectos terapéuticos y adversos cuando eritromicina o itraconazol se co-administran con ritonavir.</p> <p>Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético induce glucuronidación y como resultado se espera que disminuya las concentraciones plasmáticas de atovacuona. Se recomienda monitorear cuidadosamente los niveles séricos o los efectos terapéuticos cuando atovacuona se co-administra con ritonavir.</p> <p>No se dispone de ningún estudio de interacción sólo con ritonavir. Debido al riesgo de eventos adversos relacionados con la bedaquilina, debe evitarse la co-administración. Si el beneficio supera el riesgo, la co-administración de bedaquilina con ritonavir debe hacerse con precaución. Se recomienda monitorear con mayor frecuencia el electrocardiograma y las transaminasas (ver IPP de bedaquilina).</p>
--	--	--

<p>Inhibidores de la proteasa anti-VIH</p>	<p>↑Amprenavir (64%, 5-veces)</p> <p>↑Atazanavir (86%, 11-veces)</p> <p>↑Darunavir (14-veces)</p> <p>↑Fosamprenavir (2.4-veces, 11-veces) medido como amprenavir)</p>	<p>Ritonavir aumenta los niveles séricos de amprenavir como resultado de la inhibición de CYP3A4. Para más información, los médicos deben consultar la IPP de amprenavir.</p> <p>Ritonavir aumenta los niveles séricos de atazanavir como resultado de la inhibición de CYP3A4. Para más información, los médicos deben consultar la IPP de atazanavir.</p> <p>Ritonavir aumenta los niveles séricos de darunavir como resultado de la inhibición del CYP3A. Darunavir debe administrarse con ritonavir para asegurar su efecto terapéutico. Para más información, consulte la IPP de darunavir.</p> <p>Ritonavir aumenta los niveles séricos de amprenavir (a partir de fosamprenavir) como resultado de la inhibición de CYP3A4. Fosamprenavir debe administrarse con ritonavir para asegurar su efecto terapéutico. Para más información, los médicos deben consultar la IPP de fosamprenavir.</p>
<p>Medicamentos Anti-VIH</p>	<p>↑Efavirenz (21%)</p> <p>↑Maraviroc (161%, 28%)</p> <p>↓Raltegravir (16%, 1%)</p> <p>↓Zidovudina (25%, ND)</p>	<p>Se ha observado una mayor frecuencia de reacciones adversas (p. ej., mareo, náuseas, parestesia) y anomalías de laboratorio (elevación de las enzimas hepáticas) cuando efavirenz se co-administra con ritonavir.</p> <p>Ritonavir aumenta los niveles séricos de maraviroc como resultado de la inhibición del CYP3A. Maraviroc puede administrarse con ritonavir para aumentar la exposición a maraviroc. Para más información, consulte la IPP de maraviroc.</p> <p>La co-administración de ritonavir y raltegravir produce una reducción menor de los niveles de raltegravir.</p> <p>Ritonavir puede inducir la glucuronidación de zidovudina, dando lugar a una ligera disminución de los niveles de zidovudina. No deben ser necesarias alteraciones de la dosis.</p>
<p>Antipsicóticos</p>	<p>↑Clozapina, ↑pimozida</p>	<p>La co-administración con ritonavir es probable que produzca un aumento de las concentraciones plasmáticas de clozapina o pimozida y por lo tanto está contraindicada (ver sección Contraindicaciones).</p>

	<p>↑Haloperidol, ↑Risperidona, ↑Tioridazina</p> <p>↑Lurasidona</p> <p>↑Quetiapina</p>	<p>Ritonavir es probable que inhiba el CYP2D6 y como resultado se espera que aumente la concentración de haloperidol, risperidona y tioridazina. Se recomienda monitorear los efectos terapéuticos y adversos cuando estos medicamentos se administran concomitantemente con dosis antirretrovirales de ritonavir.</p> <p>Debido a la inhibición de CYP3A por ritonavir, se espera que las concentraciones de lurasidona aumenten. La administración concomitante de lurasidona está contraindicada (ver sección Contraindicaciones).</p> <p>Debido a la inhibición del CYP3A por ritonavir, se espera que las concentraciones de quetiapina aumenten. La administración concomitante de Paxlovid® y quetiapina está contraindicada ya que puede aumentar la toxicidad relacionada con quetiapina (ver sección Contraindicaciones).</p>
Agonistas-β2 (acción prolongada)	↑salmeterol	Ritonavir inhibe el CYP3A4 y como resultado se espera un marcado aumento de las concentraciones plasmáticas de salmeterol. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante.
Antagonista de los canales de calcio	↑amlodipino, ↑diltiazem, ↑nifedipino	Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético o como agente antirretroviral inhibe el CYP3A4 y como resultado se espera que aumente las concentraciones plasmáticas de los antagonistas de los canales de calcio. Se recomienda monitorear cuidadosamente los efectos terapéuticos y adversos cuando estos medicamentos se administran concomitantemente con ritonavir.
Antagonistas de endotelina	↑bosentán ↑riociguat	<p>La co-administración de bosentan y ritonavir puede aumentar la C_{max} y el ABC de bosentán en estado estable.</p> <p>Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición de CYP3A y P-gp por ritonavir. No se recomienda la administración concomitante de riociguat con Paxlovid® (ver IPP de riociguat).</p>
Derivados ergotamínicos	↑dihidroergotamina, ↑ergonovina, ↑ergotamina, ↑metilergonovina	La co-administración con ritonavir es probable que produzca un aumento de las concentraciones plasmáticas de los derivados ergotamínicos y, por lo tanto, está contraindicada (ver sección Contraindicaciones).

<p>Antivirus de acción directa del VHC</p>	<p>↑glecaprevir/pibrentasvir</p>	<p>Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición de la P-gp, la BCRP y el OATP1B por ritonavir. No se recomienda la administración concomitante de glecaprevir/pibrentasvir y Paxlovid® debido a un aumento del riesgo de elevación de ALT asociado con un aumento de la exposición a glecaprevir.</p>
<p>HMG Co-A Reductasa</p>	<p>↑atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina</p>	<p>Se espera que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa que son altamente dependientes del metabolismo de CYP3A, como lovastatina y simvastatina, tengan un marcado aumento de las concentraciones plasmáticas cuando se co-administran con ritonavir dosificado como agente antirretroviral o como potenciador farmacocinético. Dado que el aumento de las concentraciones de lovastatina y simvastatina puede predisponer a los pacientes a miopatías, incluyendo rabdomiólisis, la combinación de estos medicamentos con ritonavir está contraindicada (ver sección Contraindicaciones). Atorvastatina es menos dependiente del CYP3A para su metabolismo. Aunque la eliminación de rosuvastatina no depende de CYP3A, se ha notificado un aumento de la exposición a rosuvastatina con la co-administración de ritonavir. El mecanismo de esta interacción no es claro, pero puede ser el resultado de la inhibición del transportador. Cuando se utiliza con ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético o como agente antirretroviral, se deben administrar las dosis más bajas posibles de atorvastatina o rosuvastatina. El metabolismo de pravastatina y fluvastatina no depende del CYP3A, y no se esperan interacciones con ritonavir. Si está indicado el tratamiento con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, se recomienda pravastatina o fluvastatina.</p>
<p>Anticonceptivo hormonal</p>	<p>↓etinilestradiol (40%, 32%)</p>	<p>Debido a la reducción de las concentraciones de etinilestradiol, se debe considerar la utilización concomitante de ritonavir con métodos anticonceptivos de barrera u otros métodos anticonceptivos no hormonales cuando ritonavir se administra como agente antirretroviral o como potenciador farmacocinético. Ritonavir puede cambiar el perfil de hemorragia uterino y reducir la eficacia de los anticonceptivos que contienen estradiol.</p>

<p>Inmunosupresores</p>	<p>↑Ciclosporina ↑Tacrolimus ↑Everolimus</p>	<p>Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético o agente antirretroviral inhibe CYP3A4 y como resultado se espera un aumento de las concentraciones plasmáticas de ciclosporina, tacrolimus o everolimus. Se recomienda monitoreo estrecho de los efectos terapéuticos y adversos cuando estos medicamentos se administran concomitantemente con ritonavir.</p>
<p>Agentes modificadores de lípidos</p>	<p>↑Lomitapida</p>	<p>Los inhibidores del CYP3A4 aumentan la exposición a la lomitapida, con inhibidores fuertes la exposición aumenta aproximadamente 27 veces. Debido a la inhibición de CYP3A por ritonavir, se espera que las concentraciones de lomitapida aumenten. El uso concomitante de Paxlovid® con lomitapida está contraindicado (ver IPP de lomitapida) (ver sección Contraindicaciones).</p>
<p>Inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE5)</p>	<p>↑Avanafil (13-veces, 2.4-veces) ↑Sildenafil (11-veces, 4-veces) ↑Tadalafil (124%, ↔) ↑Vardenafil (49-veces, 13-veces)</p>	<p>El uso concomitante de avanafil con Paxlovid® está contraindicado (ver sección Contraindicaciones).</p> <p>El uso concomitante de sildenafil para el tratamiento de la disfunción eréctil con ritonavir dosificado como agente antirretroviral o como potenciador farmacocinético debe realizarse con precaución y en ningún caso la dosis de sildenafil debe superar los 25 mg en 48 horas. El uso concomitante de sildenafil con Paxlovid® está contraindicado en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (ver sección Contraindicaciones).</p> <p>El uso concomitante de tadalafil para el tratamiento de la disfunción eréctil con ritonavir dosificado como agente antirretroviral o como potenciador farmacocinético debe realizarse con precaución a dosis reducidas de no más de 10 mg de tadalafil cada 72 horas, aumentando el monitoreo de las reacciones adversas.</p> <p>El uso concomitante de vardenafil con Paxlovid® está contraindicado (ver sección Contraindicaciones).</p>
<p>Sedantes/hipnóticos</p>	<p>↑Clorazepato, ↑Diazepam, ↑Estazolam, ↑Flurazepam, ↑Midazolam oral y parenteral</p>	<p>Es probable que la co-administración de ritonavir produzca un aumento de las concentraciones plasmáticas de clorazepato, diazepam, estazolam y flurazepam y, por lo tanto, está contraindicada (ver la sección Contraindicaciones). Midazolam se metaboliza ampliamente por el CYP3A4. La</p>

	<p>↑Triazolam (> 20-veces, 87%)</p> <p>↓Petidina (62%, 59%), ↑Metabolito Norpetidina (47%, 87%)</p> <p>↑Alprazolam (2.5-veces, ↔)</p> <p>↑Buspirona</p>	<p>co-administración con Paxlovid® puede causar un gran aumento en la concentración de midazolam. Se espera que las concentraciones plasmáticas de midazolam sean significativamente mayores cuando midazolam se administra por vía oral. Por lo tanto, Paxlovid® no debe co-administrarse con midazolam administrado por vía oral (ver sección Contraindicaciones), mientras que se debe tener precaución con la co-administración de Paxlovid® y 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 co-administra con midazolam parenteral, debe hacerse en una unidad de cuidados intensivos (UCI) o lugar similar que asegure una estrecha monitorización clínica y un tratamiento médico adecuado en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Debe considerarse un ajuste de la dosis de midazolam, especialmente si se administra más de una dosis única de midazolam.</p> <p>Es probable que la co-administración con ritonavir produzca un aumento de las concentraciones plasmáticas de triazolam, por lo que está contraindicada (ver sección Contraindicaciones)</p> <p>El uso de petidina y ritonavir está contraindicado debido al aumento de las concentraciones del metabolito, norpetidina, que tiene tanto actividad analgésica como estimulante del SNC. Las concentraciones elevadas de norpetidina pueden aumentar el riesgo de efectos sobre el SNC (por ejemplo, convulsiones) (ver sección Contraindicaciones).</p> <p>El metabolismo del alprazolam se inhibe tras la introducción de ritonavir. Se debe tener precaución durante los primeros días en que alprazolam se co-administre con ritonavir dosificado como agente antirretroviral o como potenciador farmacocinético, antes del desarrollo de inducción del metabolismo de alprazolam.</p> <p>Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético o como agente antirretroviral inhibe el CYP3A y como resultado se espera que aumente las concentraciones plasmáticas de buspirona. Se recomienda monitorear cuidadosamente los efectos terapéuticos y</p>
--	--	---

		adversos cuando bupiriona se administra concomitantemente con ritonavir.
Inductores del sueño	↑Zolpidem (28%, 22%)	Zolpidem y ritonavir pueden co-administrarse con una monitorización cuidadosa de los efectos sedantes excesivos.
Medicamentos para dejar de fumar	↓Bupropión (22%, 21%)	Bupropión se metaboliza principalmente por el CYP2B6. Se espera que la administración concomitante de bupropión con dosis repetidas de ritonavir disminuya los niveles de bupropión. Se cree que estos efectos representan la inducción del metabolismo de bupropión. Sin embargo, debido a que ritonavir también ha demostrado inhibir el CYP2B6 <i>in vitro</i> , no se debe exceder la dosis recomendada de bupropión. A diferencia de la administración a largo plazo de ritonavir, no hubo interacción significativa con bupropión después de la administración a corto plazo de dosis bajas de ritonavir (200 mg dos veces al día durante 2 días), lo que sugiere que las reducciones en las concentraciones de bupropión pueden haber aparecido varios días después del inicio de la co-administración de ritonavir.
Esteroides	Propionato de fluticasona inhalado, inyectable o intranasal, budesonida, triamcinolona, ↑Dexametasona	Se han notificado efectos sistémicos de los corticosteroides incluyendo síndrome de Cushing y supresión adrenal (se observó una disminución de los niveles plasmáticos de cortisol del 86%) en pacientes que recibieron ritonavir y propionato de fluticasona inhalado o intranasal; también pueden producirse efectos similares con otros corticosteroides metabolizados por CYP3A, por ejemplo, budesonida y triamcinolona. En consecuencia, no se recomienda la administración concomitante de ritonavir dosificado como agente antirretroviral o como potenciador farmacocinético y estos glucocorticoides a menos que el beneficio potencial del tratamiento supere el riesgo de efectos sistémicos de los corticosteroides. Debe considerarse una reducción de la dosis del glucocorticoide con una monitorización estrecha de los efectos locales y sistémicos o un cambio a un glucocorticoide, que no es un sustrato del CYP3A4 (p.ej. beclometasona). Además, en caso de retirada de los glucocorticoides, puede ser necesaria una reducción progresiva de la dosis durante un periodo más largo. Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético o como agente antirretroviral inhibe el CYP3A y como resultado se espera que aumente las concentraciones plasmáticas de dexametasona. Se recomienda monitorear

	↑Prednisolona (28%, 9%)	cuidadosamente los efectos terapéuticos y adversos cuando se administra dexametasona concomitantemente con ritonavir. Se recomienda monitorear cuidadosamente los efectos terapéuticos y adversos cuando se administra prednisolona concomitantemente con ritonavir. El ABC del metabolito prednisolona aumentó en un 37 y 28% después de 4 y 14 días de ritonavir, respectivamente.
Terapia de reemplazo de hormona tiroidea	Levotiroxina	Se han reportado casos postcomercialización que indican una interacción potencial entre productos que contienen ritonavir y levotiroxina. En pacientes tratados con levotiroxina debe monitorearse la hormona estimulante de la tiroides (TSH) al menos el primer mes después de iniciar y/o finalizar el tratamiento con ritonavir.

Abreviaturas: ATL=alanina aminotransferasa, ABC= área bajo la curva; C_{max}= concentraciones máximas.

a. Ver sección Farmacocinética y farmacodinamia, Estudios de interacción realizados con PF-07321332/ritonavir.

10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE FERTILIDAD

Toxicología

Los estudios de toxicidad a dosis repetidas de hasta 1 mes de duración de PF-07321332 en ratas y monos no produjeron hallazgos adversos.

Los estudios de toxicidad de dosis repetidas de ritonavir en animales identificaron órganos objetivo principales como el hígado, la retina, la glándula tiroidea y el riñón. Las alteraciones hepáticas involucraron elementos hepatocelulares, biliares y fagocíticos y estuvieron acompañadas de incrementos en las enzimas hepáticas. Se ha observado hiperplasia del epitelio pigmentario de la retina y degeneración retiniana en todos los estudios con roedores realizados con ritonavir, pero no se ha observado en perros. La evidencia ultraestructural sugiere que estos cambios retinianos pueden ser secundarios a la fosfolipidosis. Sin embargo, los ensayos clínicos no revelaron ninguna evidencia de cambios oculares inducidos por medicamentos en humanos. Todos los cambios tiroideos fueron reversibles tras la interrupción del tratamiento con 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, como degeneración tubular, inflamación crónica y proteinuria, que se consideran atribuibles a una enfermedad espontánea específica de la especie. Además, en los ensayos clínicos no se observaron anomalías renales clínicamente significativas.

Carcinogénesis

Paxlovid® no ha sido evaluado en cuanto a su potencial para causar carcinogenicidad.

PF-07321332 no ha sido evaluado para determinar el potencial de carcinogenicidad.

Los estudios de carcinogenicidad a largo plazo de ritonavir en ratones y ratas revelaron potencial oncogénico específico para estas especies, pero no se consideran relevantes para los seres humanos.

Mutagénesis

Pfizer

LLD_Mex_SPC GB_31Dic2021_v1

51 de 54

Paxlovid® no ha sido evaluado en cuanto al potencial para causar mutagenicidad.

PF-07321332 no fue genotóxico en una batería de ensayos, incluyendo mutagenicidad bacteriana, aberración cromosómica utilizando células TK6 linfoblastoides humanas y ensayos de micronúcleos en ratas *in vivo*.

Ritonavir resultó ser negativo para la actividad mutagénica o clastogénica en una batería de ensayos *in vitro* e *in vivo*, incluyendo el ensayo de mutación inversa bacteriana de Ames utilizando *S. typhimurium* y *E. coli*, el ensayo de linfoma de ratón, la prueba de micronúcleos de ratón y los ensayos de aberración cromosómica en linfocitos humanos.

Toxicidad reproductiva

PF-07321332

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano, PF-07321332 se administró a ratas macho y hembra por sonda oral a dosis de 60, 200 ó 1,000 mg/kg/día una vez al día, comenzando 14 días antes del apareamiento, a lo largo de la fase de apareamiento, y continuó durante el Día de Gestación 6 para hembras y para un total de 32 dosis en machos. No hubo efectos sobre la fertilidad, el rendimiento reproductivo o el desarrollo embrionario temprano a dosis de hasta 1,000 mg/kg/día que representen 12x/4.3x con base en la C_{max}/ABC_{24} humana prevista a una dosis de 300 mg/100 mg de PF-07321332/ritonavir dos veces al día.

La toxicidad embriofetal potencial de PF-07321332 se evaluó en los estudios definitivos en ratas y conejos a dosis de hasta 1,000 mg/kg/día. No se observó ningún efecto relacionado con PF-07321332 en ninguno de los parámetros del estudio de desarrollo embriofetal de rata (EFD) hasta la dosis más alta de 1,000 mg/kg/día (margen de exposición de 16x/7.8x basado en el total C_{max}/ABC_{24} exposición humana prevista a una dosis de 300 mg/100 mg PF-07321332/ritonavir dos veces al día). En el estudio de EFD en conejo, no hubo ningún efecto relacionado con PF-07321332 en la morfología fetal o viabilidad embriofetal hasta la dosis más alta de 1,000 mg/kg/día (margen de exposición de 24x/10x basado en el total C_{max}/AUC_{24}), sin embargo, se observaron pesos fetales bajos adversos relacionados con PF-07321332 (control de 0.91x) a 1,000 mg/kg/día en presencia de efectos no adversos de baja magnitud sobre el cambio de peso corporal materno y el consumo de alimentos a esta dosis. Es probable que el retraso del crecimiento sea reversible tras la interrupción de la exposición en humanos, y no estuvo presente a la dosis intermedia (10x/2.8x C_{max}/AUC_{24} sobre la exposición clínica prevista). No hubo manifestaciones graves relacionadas con PF-07321332 de toxicidad en el desarrollo (malformaciones y letalidad embriofetal) a la dosis más alta probada, 1,000 mg/kg/día.

Ritonavir

Ritonavir no produjo efectos sobre la fertilidad en ratas.

Ritonavir se administró por vía oral a ratas gestantes (a 0, 15, 35 y 75 mg/kg/día) y conejos (a 0, 25, 50 y 110 mg/kg/día) durante la organogénesis (en día de gestación 6 a 17 y 6 a 19, respectivamente). No se observó evidencia de teratogenicidad debida a ritonavir en ratas y conejos. En ratas se observó en presencia de toxicidad materna un aumento de la incidencia de las reabsorciones tempranas, retrasos en la osificación y variaciones en el desarrollo, así como una disminución del peso corporal fetal. También se observó un ligero aumento en la incidencia de criptorquidismo en ratas (a dosis tóxicas para la madre). En conejos, se observaron resorciones, disminución del tamaño de la camada y disminución del peso fetal en presencia de toxicidad materna. En el estudio de desarrollo pre y postnatal en ratas, la administración de 0, 15, 35 y 60 mg/kg/día de ritonavir desde el día de gestación 6 hasta el Día Postnatal 20 no produjo toxicidad en el desarrollo.

Fertilidad

No hay datos en humanos sobre el efecto de Paxlovid® sobre la fertilidad. No se dispone de datos en humanos sobre el efecto de PF-07321332 sobre la fertilidad. El PF-07321332 no produjo efectos sobre la fertilidad en ratas.

No hay datos en humanos sobre el efecto de ritonavir sobre la fertilidad. El ritonavir no produjo efectos sobre la fertilidad en ratas.

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Paxlovid® corresponde a tabletas de PF-07321332 co-empacadas con tabletas de ritonavir.

PF-07321332 debe co-administrarse con ritonavir. Si no se co-administra correctamente PF-07321332 con ritonavir, las concentraciones plasmáticas de PF-07321332 serán insuficientes para lograr el efecto terapéutico deseado.

Posología

La dosis recomendada es de 300 mg de PF-07321332 (dos tabletas de 150 mg) con 100 mg de ritonavir (una tableta de 100 mg), todas administradas por vía oral dos veces al día durante 5 días. Paxlovid® debe administrarse lo antes posible después de los resultados positivos de las pruebas virales directas del SARS-CoV-2 y dentro de los 5 días del inicio de los síntomas.

Paxlovid® puede tomarse con o sin alimentos. Las tabletas deben deglutirse enteras y no masticarse, romperse ni triturarse.

Las dosis olvidadas se debe tomar tan pronto como sea posible y dentro de las 8 horas de la hora programada, y se debe reanudar el esquema de dosificación normal. Si han transcurrido más de 8 horas, no se debe tomar la dosis olvidada y el tratamiento debe reanudarse de acuerdo con el esquema de dosificación normal.

Si un paciente requiere hospitalización debido a un COVID-19 grave o crítico después de iniciar el tratamiento con Paxlovid®, el paciente debe completar el tratamiento completo de 5 días a discreción de su médico.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Paxlovid® en pacientes pediátricos menores de 18 años no han sido establecidas todavía.

Pacientes en edad avanzada

Actualmente no se recomienda ningún ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve.

En pacientes con insuficiencia renal moderada, la dosis de Paxlovid® debe reducirse a PF-07321332/ritonavir 150 mg/100 mg (1 tableta de cada uno) dos veces al día durante 5 días. La tableta restante del PF-07321332 debe desecharse de acuerdo con las normativas locales.

Paxlovid® no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave o con falla renal, ya que aún no se ha determinado la dosis adecuada (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia).

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).

No se dispone de datos farmacocinéticos o de seguridad sobre el uso de PF-07321332 o ritonavir en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C), por lo que Paxlovid® está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Tratamiento concomitante con un régimen que contenga ritonavir o cobicistat

No es necesario ajustar la dosis; la dosis de Paxlovid® es de 300 mg/100 mg dos veces al día durante 5 días.

Los pacientes a los que se les haya diagnosticado una infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o por el virus de la hepatitis C (VHC) y que estén recibiendo un régimen que contenga ritonavir o cobicistat, deben continuar con su tratamiento como está indicado.

12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

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

13. PRESENTACIONES

Caja de cartón con 20 tabletas de PF-07321332 y 10 tabletas de Ritonavir.

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Vía de administración: oral.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Conservar a temperatura ambiente entre 20°C y 25°C.

Excursiones permitidas entre 15°C y 30°C.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:

farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com

ó a la línea Pfizer 800 401 2002.

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

PFIZER, S.A. DE C.V.

Km. 63 Carretera México Toluca,

Zona Industrial, C.P. 50140,

Toluca, México, México.

16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Numero SSA: XXXYXXX SSA Fracción.

®Marca Registrada

Clave de IPP: 223300404C0001

Fecha de aprobación: 14-Jan-2022

Para control Interno de Pfizer

Elaboró:	Ariadna Herrera Díaz
Fecha de elaboración:	10-ENE-2022
PCO que revisó:	Victor Cesar Moreno
Fecha de revisión:	13-Jan-21
Médico que revisó :	Fernando Antonio Silva Sánchez
Fecha de revisión:	(12/ENE/22)
Referencia:	SPC GB (31Dic21)
Motivo y descripción del cambio:	Nuevo registro.