

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

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

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Paxlovid 150 mg + 100 mg comprimidos recubiertos con película

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película de color rosa contiene 150 mg de PF-07321332\*.

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

\*PF-07321332 corresponde a la sustancia con el nombre químico:

(1R,2S,5S)-N-((1S)-1-Ciano-2-((3S)-2-oxopirrolidin-3-il)etil)-3-((2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-6,6-dimetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida.

### Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película de color rosa de PF-07321332 contiene 176 mg de lactosa.

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

### PF-07321332

Comprimido recubierto con película (comprimido).

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

### Ritonavir

Comprimido recubierto con película (comprimido).

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

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

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

### 4.2 Posología y forma de administración

#### Posología

La dosis recomendada es de 300 mg de PF-07321332 (dos comprimidos de 150 mg) con 100 mg de ritonavir (un comprimido de 100 mg), tomados todos juntos por vía oral cada 12 horas durante 5 días. Paxlovid se debe administrar lo antes posible tras el diagnóstico de COVID-19 y dentro de los 5 días

posteriores al inicio de los síntomas. Se recomienda completar el tratamiento de 5 días incluso si el paciente requiere hospitalización por COVID-19 grave o crítica después de comenzar el tratamiento con Paxlovid.

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

### Poblaciones especiales

#### *Insuficiencia renal*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (eGRF  $\geq$  60 ml/min a  $<$ 90 ml/min). En pacientes con insuficiencia renal moderada (eGRF  $\geq$  30 a  $<$ 60 ml/min), la dosis de Paxlovid se debe reducir a PF-07321332/ritonavir 150 mg/100 mg cada 12 horas durante 5 días para evitar la sobreexposición (este ajuste de dosis no ha sido evaluado clínicamente). Paxlovid no debe ser utilizado en pacientes con insuficiencia renal grave (eGRF  $<$ 30 ml/min, incluyendo pacientes con una insuficiencia renal en fase terminal [ESRD, por sus siglas en inglés] sometidos a hemodiálisis) (ver secciones 4.4 y 5.2).

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

El blíster diario tiene dos partes separadas que contienen dos comprimidos de PF-07321332 y un comprimido de ritonavir cada una, correspondiente a la administración diaria a la dosis estándar. Por lo tanto, se debe alertar a los pacientes con insuficiencia renal moderada de que sólo tienen que tomar un comprimido de PF-07321332 con 1 comprimido de ritonavir cada 12 horas.

#### *Insuficiencia hepática*

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

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

No es necesario ajustar la dosis de Paxlovid.

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

#### *Población pediátrica*

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

### Forma de administración

Vía oral.

PF-07321332 se debe coadministrar con ritonavir. Si no se coadministra correctamente con ritonavir resultará en unos niveles plasmáticos de este principio activo que serían insuficientes para conseguir el efecto terapéutico deseado.

Paxlovid se puede tomar con o sin alimentos. Los comprimidos se deben tragar enteros y no se deben masticar, partir ni triturar, ya que no hay datos disponibles actualmente.

### 4.3 Contraindicaciones

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

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

Los medicamentos que son inductores potentes del CYP3A, en los que una reducción significativa en las concentraciones plasmáticas de PF-07321332/ritonavir puede estar asociada a la pérdida potencial de la respuesta virológica y a una posible resistencia.

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

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

- Antagonista del receptor adrenérgico Alpha<sub>1</sub>: alfuzosina.
- Analgésicos: petidina, piroxicam, propoxifeno.
- Antianginoso: ranolazina.
- Antineoplásicos: neratinib, venetoclax.
- Antiarrítmicos: amiodarona, bepridil, dronedarona, encainida, flecainida, propafenona, quinidina.
- Antibióticos: ácido fusídico, rifampicina.
- Anticonvulsivos: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína.
- Medicamentos para la gota: colchicina.
- Antihistamínicos: astemizol, terfenadina.
- Antipsicóticos/neurolépticos: lurasidona, pimozida, clozapina, quetiapina.
- Derivados ergóticos: dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina.
- Agentes para la motilidad gastrointestinal: cisaprida.
- Productos de fitoterapia: hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).
- Agentes modificadores de lípidos:
  - Inhibidores de la HMG-Co-A reductasa: lovastatina, simvastatina.
  - Inhibidor de la proteína de transferencia microsomal de triglicéridos (PTMT): lomitapida.
- Inhibidores de la PDE5: avanafil, sildenafil, vardenafil.
- Sedantes/somníferos: clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam oral y triazolam.

### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

El inicio del tratamiento con Paxlovid, un inhibidor del CYP3A, en pacientes que reciben medicamentos metabolizados por el CYP3A o el inicio del tratamiento con medicamentos metabolizados por el CYP3A en pacientes que ya reciben Paxlovid puede aumentar las concentraciones plasmáticas de medicamentos metabolizados por el CYP3A.

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

Estas interacciones pueden dar lugar a:

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

Ver la tabla 1 para consultar los medicamentos que están contraindicados para su uso concomitante con PF-07321332/ritonavir y para consultar las interacciones potencialmente significativas con otros medicamentos (ver sección 4.5). Se debe considerar las interacciones potenciales con otros medicamentos antes y durante el tratamiento con Paxlovid; se deben revisar los medicamentos concomitantes durante el tratamiento con Paxlovid y se debe monitorizar al paciente para detectar cualquier reacción adversa relacionada con los medicamentos concomitantes.

#### Insuficiencia renal grave

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

#### Insuficiencia hepática grave

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

#### Hepatotoxicidad

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

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

Debido a que PF-07321332 y ritonavir se administran conjuntamente, puede haber un riesgo de que el VIH-1 desarrolle una resistencia a los inhibidores de la proteasa del VIH en personas con infección por VIH-1 no controlada o no diagnosticada.

#### Excipientes

Los comprimidos de PF-07321332 contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Los comprimidos de PF-07321332 y ritonavir contienen cada uno menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

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

Paxlovid (PF-07321332/ritonavir) es un inhibidor del CYP3A y puede aumentar las concentraciones plasmáticas de medicamentos que son metabolizados principalmente por el CYP3A. Los medicamentos ampliamente metabolizados por el CYP3A y que tienen un alto efecto de primer paso parecen ser los más susceptibles a aumentos importantes en la exposición cuando se administran concomitantemente con PF-07321332/ritonavir. Por tanto, está contraindicada la coadministración de PF-07321332/ritonavir con medicamentos que dependan en gran medida del CYP3A para su aclaramiento y para los que las concentraciones plasmáticas elevadas se asocian con acontecimientos graves y/o potencialmente mortales (ver tabla 1).

Ritonavir tiene una alta afinidad por varias isoformas del citocromo P450 (CYP) y puede inhibir la oxidación con el siguiente orden de clasificación: CYP3A4 > CYP2D6. Ritonavir también tiene una alta afinidad por la glicoproteína-P (gp-P) y puede inhibir este transportador. Ritonavir puede inducir la 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.

La administración concomitante de otros sustratos del CYP3A4 que pueden dar lugar a una interacción potencialmente significativa (ver Tabla 1) debe considerarse solo si los beneficios superan los riesgos.

PF-07321332 y ritonavir son sustratos del 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.

**Como medida conservadora**, las interacciones farmacológicas relacionadas con el ritonavir utilizado en infección crónica por VIH (600 mg dos veces al día cuando se usa originalmente como agente antirretroviral y 100 mg dos veces al día como se usa actualmente como potenciador farmacocinético con agentes antirretrovirales), deben aplicarse a Paxlovid. Futuras investigaciones pueden permitir el ajuste de las recomendaciones relacionadas con las interacciones farmacológicas a los 5 días de duración del tratamiento con Paxlovid.

Los medicamentos enumerados en la tabla 1 son una guía y no se consideran una lista exhaustiva de todos los posibles medicamentos que están contraindicados o pueden interactuar con PF-07321332/ritonavir.

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

| <b>Clase de medicamento</b>                              | <b>Medicamento dentro de la clase<br/>(Cambio de AUC, cambio de C<sub>máx</sub>)</b>                           | <b>Comentarios clínicos</b>   |
|--|--|---|
| Antagonista del receptor Alpha <sub>1</sub> adrenérgico- | ↑Alfuzosina  | El aumento de las concentraciones plasmáticas de alfuzosina puede dar lugar a hipotensión grave y, por tanto, está contraindicado (ver sección 4.3).  |
| Derivados de la anfetamina                               | ↑Anfetamina  | Es probable que ritonavir dosificado como antirretroviral inhiba el CYP2D6 y, por lo tanto, se espera que aumente las concentraciones de anfetamina y sus derivados. Se recomienda una vigilancia estrecha de los efectos adversos cuando estos medicamentos se coadministran con Paxlovid.   |
| Analgésicos  | ↑Buprenorfina (57 %, 77 %),<br>↑Norbuprenorfina (33 %, 108 %)<br><br>↑Petidina,<br>↑Piroxicam,<br>↑Propoxifeno | Los aumentos de los niveles plasmáticos de buprenorfina y su metabolito activo no dieron lugar a cambios farmacodinámicos clínicamente significativos en una población de pacientes tolerantes a los opioides. Por lo tanto, puede que no sea necesario ajustar la dosis de buprenorfina cuando las dos se administran juntas.<br><br>El aumento de las concentraciones plasmáticas de norpetidina, piroxicam y propoxifeno puede dar lugar a depresión respiratoria grave o anomalías hematológicas y por lo tanto, están contraindicados (ver sección 4.3). |

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

| Clase de medicamento | Medicamento dentro de la clase<br>(Cambio de AUC, cambio de $C_{m\acute{a}x}$ )   | Comentarios clínicos   |
|----------------------|---|--|
|                      | <p>↑Fentanilo</p> <p>↓Metadona (36 %, 38 %)</p> <p>↓Morfina</p>   | <p>Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético inhibe el CYP3A4 y, por lo tanto, se espera que aumente las concentraciones plasmáticas de fentanilo. Se recomienda una monitorización estrecha de los efectos terapéuticos y adversos (incluyendo la depresión respiratoria) cuando se administra fentanilo concomitantemente con ritonavir.</p> <p>Puede ser necesario aumentar la dosis de metadona cuando se coadministra con ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético debido a la inducción de la glucuronidación. Se debe considerar el ajuste de la dosis en función de la respuesta clínica del paciente al tratamiento con metadona.</p> <p>Los niveles de morfina pueden disminuir debido a la inducción de la glucuronidación por la coadministración con ritonavir como potenciador farmacocinético.</p> |
| Antianginoso         | ↑Ranolazina   | Debido a la inhibición del CYP3A por ritonavir, se espera que aumenten las concentraciones de ranolazina. La administración concomitante con ranolazina está contraindicada (ver sección 4.3).   |
| Antiarrítmicos       | <p>↑Amiodarona,<br/>↑Bepridil,<br/>↑Dronedarona,<br/>↑Encainida,<br/>↑Flecainida,<br/>↑Propafenona,<br/>↑Quinidina</p> <p>↑Digoxina</p> | <p>Es probable que la coadministración con ritonavir resulte en un aumento de las concentraciones plasmáticas de amiodarona, bepridil, dronedarona, encainida, flecainida, propafenona y quinidina y, por lo tanto, está contraindicada (ver sección 4.3).</p> <p>Esta interacción puede deberse a la modificación del eflujo de digoxina mediado por la gp-P causado por ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético.</p>   |
| Antiasmático         | ↓Teofilina (43 %, 32 %)   | Puede ser necesario aumentar la dosis de teofilina cuando se administra concomitantemente con ritonavir, debido a la inducción del CYP1A2.   |

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

| Clase de medicamento | Medicamento dentro de la clase<br>(Cambio de AUC, cambio de $C_{m\acute{a}x}$ ) | Comentarios clínicos  |
|----------------------|---|---|
| Antineoplásicos      | ↑Afatinib   | Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) y la inhibición aguda de la gp-P por ritonavir. El grado de aumento del AUC y $C_{m\acute{a}x}$ depende del momento de la administración de ritonavir. Se debe tener precaución al administrar afatinib con Paxlovid (consulte la ficha técnica (FT) de afatinib). Monitoree las reacciones adversas relacionadas (ADRs, por sus siglas en inglés) con afatinib. |
|                      | ↑Abemaciclib  | Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición del CYP3A4 por ritonavir. Se debe evitar la coadministración de abemaciclib y Paxlovid. Si esta administración concomitante se considera inevitable, consulte las recomendaciones de ajuste de dosis en la FT de abemaciclib. Monitoree las ADRs de abemaciclib.   |
|                      | ↑Apalutamida  | Apalutamida es un inductor de moderado a potente del CYP3A4 y esto puede dar lugar a una disminución de la exposición de PF-07321332/ritonavir y a una pérdida potencial de la respuesta virológica. Además, las concentraciones séricas de apalutamida pueden aumentar cuando se coadministra con ritonavir, lo que puede dar lugar a eventos adversos graves, incluyendo convulsiones. No se recomienda el uso concomitante de Paxlovid con apalutamida.                |
|                      | ↑Ceritinib  | Las concentraciones séricas de ceritinib pueden aumentar debido a la inhibición del CYP3A y gp-P por ritonavir. Se debe tener precaución al administrar ceritinib con Paxlovid. Consulte las recomendaciones de ajuste de dosis en la FT de ceritinib. Monitoree las ADRs de ceritinib.   |
|                      | ↑Dasatinib,<br>↑Nilotinib,<br>↑Vincristina,<br>↑Vinblastina                     | Las concentraciones séricas pueden aumentar cuando se administran concomitantemente con ritonavir, lo que puede aumentar la incidencia de acontecimientos adversos.   |



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

| Clase de medicamento | Medicamento dentro de la clase<br>(Cambio de AUC, cambio de $C_{m\acute{a}x}$ ) | Comentarios clínicos  |
|----------------------|---|---|
|                      | ↑Encorafenib  | Las concentraciones séricas de encorafenib pueden aumentar cuando se coadministra con ritonavir, lo que puede aumentar el riesgo de toxicidad, incluido el riesgo de acontecimientos adversos graves como la prolongación del intervalo QT. Se debe evitar la administración concomitante de encorafenib y ritonavir. Si se considera que el beneficio supera el riesgo y se debe usar ritonavir, se debe vigilar estrechamente a los pacientes para garantizar su seguridad. |
|                      | ↑Fostamatinib   | La administración concomitante de fostamatinib con ritonavir puede aumentar la exposición al metabolito de fostamatinib R406, lo que da lugar a acontecimientos adversos relacionados con la administración como, por ejemplo, hepatotoxicidad, neutropenia, hipertensión arterial o diarrea. Consulte las recomendaciones de reducción de dosis en la FT de fostamatinib si se producen tales acontecimientos.   |
|                      | ↑Ibrutinib  | Las concentraciones séricas de ibrutinib pueden aumentar debido a la inhibición del CYP3A por ritonavir, lo que aumenta el riesgo de toxicidad, incluido el riesgo de síndrome de lisis tumoral. Se debe evitar la coadministración de ibrutinib y ritonavir. Si se considera que el beneficio supera el riesgo y se debe usar ritonavir, reduzca la dosis de ibrutinib a 140 mg y vigile al paciente estrechamente por si presentara toxicidad.                              |
|                      | ↑Neratinib  | Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición del CYP3A4 por ritonavir.<br>El uso concomitante de neratinib con Paxlovid está contraindicado debido a reacciones graves y/o potencialmente mortales, incluyendo la hepatotoxicidad (ver sección 4.3).  |

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

| Clase de medicamento | Medicamento dentro de la clase<br>(Cambio de AUC, cambio de $C_{m\acute{a}x}$ )                                     | Comentarios clínicos  |
|----------------------|---|---|
|                      | ↑Venetoclax   | Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición del CYP3A por ritonavir, lo que aumenta el riesgo de síndrome de lisis tumoral con la dosis de inicio y durante la fase de escalado y está por lo tanto contraindicado (ver sección 4.3 y consultar la FT de venetoclax). Para los pacientes que han completado la fase de escalado y están recibiendo una dosis diaria constante de venetoclax, reduzca la dosis de venetoclax, al menos en un 75 % cuando se use con inhibidores potentes del CYP3A (consulte las instrucciones de administración en la FT de venetoclax).   |
| Anticoagulantes      | ↑Rivaroxabán (153 %, 53 %)<br><br>↑Vorapaxar<br><br>Warfarina,<br>↑↓S-Warfarina (9 %, 9 %),<br>↓↔R-Warfarina (33 %) | <p>La inhibición del CYP3A y gp-P conlleva el aumento de los niveles plasmáticos y de los efectos farmacodinámicos de rivaroxabán, lo que puede dar lugar a un aumento del riesgo de hemorragia. Por lo tanto, no se recomienda el uso de ritonavir en pacientes que reciben rivaroxabán.</p> <p>Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición del CYP3A por ritonavir. No se recomienda la coadministración de vorapaxar con Paxlovid (consultar la FT de vorapaxar).</p> <p>La inducción del CYP1A2 y del CYP2C9 da lugar a niveles reducidos de R-warfarina, mientras se observa un pequeño efecto farmacocinético sobre S-warfarina cuando se administra concomitantemente con ritonavir. La disminución de los niveles de R-warfarina puede dar lugar a una reducción de la anticoagulación, por lo que se recomienda monitorizar los parámetros de anticoagulación cuando warfarina se coadministra con ritonavir.</p> |
| Anticonvulsivos      | Carbamazepina,<br>Fenobarbital,<br>Fenitoína  | Carbamazepina, fenobarbital y fenitoína son inductores potentes del CYP3A4 y esto puede dar lugar a una disminución de la exposición de PF-07321332 y ritonavir y una pérdida potencial de la respuesta virológica. El uso concomitante de carbamazepina, fenobarbital y fenitoína con Paxlovid está contraindicado (ver sección 4.3).  |

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

| Clase de medicamento | Medicamento dentro de la clase<br>(Cambio de AUC, cambio de $C_{m\acute{a}x}$ )  | Comentarios clínicos  |
|----------------------|--|---|
|                      | <p>↓Divalproex,<br/>Lamotrigina,<br/>Fenitoína</p>   | <p>Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético induce la oxidación por CYP2C9 y la glucuronidación y, por lo tanto, se espera que disminuya las concentraciones plasmáticas de los anticonvulsivos. Se recomienda una vigilancia estrecha de los niveles séricos o de los efectos terapéuticos cuando estos medicamentos se administran concomitantemente con ritonavir. Fenitoína puede disminuir los niveles séricos de ritonavir.</p>  |
| Antidepresivos       | <p>↑Amitriptilina,<br/>Fluoxetina,<br/>Imipramina,<br/>Nortriptilina,<br/>Paroxetina,<br/>Sertralina</p> <p>↑Desipramina (145 %, 22 %)</p> | <p>Es probable que ritonavir dosificado como antirretroviral inhiba el CYP2D6 y, por lo tanto, se espera que aumente las concentraciones de imipramina, amitriptilina, nortriptilina, fluoxetina, paroxetina o sertralina. Se recomienda una vigilancia estrecha de los efectos terapéuticos y adversos cuando estos medicamentos se administran concomitantemente con dosis antirretrovirales de ritonavir (ver sección 4.4).</p> <p>El AUC y la <math>C_{m\acute{a}x}</math> del metabolito 2-hidroxi disminuyeron en un 15 % y un 67 %, respectivamente. Se recomienda la reducción de la dosis de desipramina cuando se coadministra con ritonavir.</p> |
| Antigotosos          | <p>↑Colchicina</p>   | <p>Se espera que aumenten las concentraciones de colchicina cuando se administra concomitantemente con ritonavir. Se han notificado interacciones farmacológicas potencialmente mortales y mortales en pacientes tratados con colchicina y ritonavir (inhibición del CYP3A4 y gp-P). El uso concomitante de colchicina con Paxlovid está contraindicado (ver sección 4.3).</p>  |
| Antihistamínicos     | <p>↑Astemizol<br/>↑Terfenadina</p>   | <p>Aumento de las concentraciones plasmáticas de astemizol y terfenadina. Por lo tanto, aumenta el riesgo de arritmias graves por estos agentes y, por lo tanto, el uso concomitante con Paxlovid está contraindicado (ver sección 4.3).</p>  |

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

| Clase de medicamento | Medicamento dentro de la clase<br>(Cambio de AUC, cambio de $C_{m\acute{a}x}$ )   | Comentarios clínicos   |
|----------------------|---|--|
|                      | <p>↑Fexofenadina</p> <p>↑Loratadina</p>   | <p>Ritonavir puede modificar el flujo de fexofenadina mediado por la gp-P cuando se administra como potenciador farmacocinético, lo que aumenta las concentraciones de fexofenadina.</p> <p>Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético inhibe el CYP3A y, por lo tanto, se espera un incremento en las concentraciones plasmáticas de loratadina. Se recomienda una vigilancia estrecha de los efectos terapéuticos y adversos cuando loratadina se coadministra con ritonavir.</p>   |
| Antiinfecciosos      | <p>↑Rifabutina (4 veces, 2,5 veces),<br/>↑Metabolito 25-O-desacetil rifabutina (38 veces, 16 veces)</p> <p>↓Voriconazol (39 %, 24 %)</p> <p>↑Ketoconazol (3,4 veces, 55 %)</p> <p>↑Itraconazol<sup>a</sup>,<br/>↑Eritromicina</p> | <p>Debido al gran aumento del AUC de rifabutina, puede estar indicada una reducción de la dosis de rifabutina a 150 mg 3 veces por semana cuando se coadministra con ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético.</p> <p>Se debe evitar la administración concomitante de voriconazol y ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético, a menos que una evaluación del beneficio/riesgo para el paciente justifique el uso de voriconazol.</p> <p>Ritonavir inhibe el metabolismo de ketoconazol mediado por el CYP3A. Debido a la mayor incidencia de reacciones adversas gastrointestinales y hepáticas, se debe considerar una reducción de la dosis de ketoconazol cuando se coadministra con ritonavir.</p> <p>Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético inhibe el CYP3A4 y, por lo tanto, se espera que aumenten las concentraciones plasmáticas de itraconazol y eritromicina. Se recomienda una monitorización estrecha de los efectos terapéuticos y adversos cuando se coadministra eritromicina o itraconazol con ritonavir.</p> |

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

| Clase de medicamento | Medicamento dentro de la clase<br>(Cambio de AUC, cambio de $C_{m\acute{a}x}$ ) | Comentarios clínicos  |
|----------------------|---|---|
|                      | <p>↓Atovacuona</p> <p>↑Bedaquilina</p> <p>Delamanid</p>                         | <p>Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético induce la glucuronidación y, por lo tanto, se espera que disminuya las concentraciones plasmáticas de atovacuona. Se recomienda un control estrecho de los niveles séricos o de los efectos terapéuticos cuando se coadministra atovacuona con ritonavir.</p> <p>No se dispone de ningún estudio de interacción con ritonavir solo. Debido al riesgo de acontecimientos adversos relacionados con bedaquilina, se debe evitar la administración concomitante. Si el beneficio supera el riesgo, la administración concomitante de bedaquilina con ritonavir se debe realizar con precaución. Se recomienda una vigilancia electrocardiográfica más frecuente y una vigilancia de las transaminasas (ver la ficha técnica de bedaquilina).</p> <p>No se dispone de ningún estudio de interacción con ritonavir solo. En un estudio de interacción farmacológica en voluntarios sanos de delamanid 100 mg dos veces al día y lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día durante 14 días, la exposición del metabolito de delamanid DM-6705 aumentó en un 30 %. Debido al riesgo de prolongación del intervalo QTc asociado con DM-6705, si se considera necesaria la administración concomitante de delamanid con ritonavir, se recomienda una monitorización del ECG muy frecuente durante todo el periodo de tratamiento con delamanid (ver sección 4.4 y consultar la ficha técnica de delamanid).</p> |

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

| Clase de medicamento | Medicamento dentro de la clase<br>(Cambio de AUC, cambio de $C_{m\acute{a}x}$ )   | Comentarios clínicos   |
|----------------------|---|--|
|                      | <p>↑Claritromicina (77 %, 31 %),<br/>↓Metabolito de claritromicina 14-OH (100 %, 99 %)</p> <p>Sulfametoxazol/Trimetoprima</p> <p>↑Ácido fusídico</p> <p>Rifampicina</p> | <p>Debido al gran margen terapéutico de claritromicina, no debería ser necesaria una reducción de la dosis en pacientes con una función renal normal. Las dosis de claritromicina superiores a 1 g al día no se deben administrar concomitantemente con ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético. Para los pacientes con insuficiencia renal con un aclaramiento de creatinina de 30 a 60 ml/min, se debe considerar una reducción de la dosis de claritromicina del 50%, mientras que para los pacientes con un aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min, la dosis se debe reducir en un 75 %.</p> <p>No debería ser necesario modificar la dosis de sulfametoxazol/trimetoprima durante el tratamiento concomitante con ritonavir.</p> <p>Es probable que la coadministración con ritonavir produzca un aumento de las concentraciones plasmáticas tanto del ácido fusídico como de ritonavir y, por lo tanto, está contraindicada (ver sección 4.3).</p> <p>Rifampicina es un potente inductor del CYP3A4 y esto puede dar lugar a una disminución de la exposición de PF-07321332/ritonavir y una pérdida potencial de la respuesta virológica. El uso concomitante de rifampicina con Paxlovid está contraindicado (ver sección 4.3).</p> |
| Antirretrovirales    | <p>↑Efavirenz (21 %)</p> <p>↑Maraviroc (161 %, 28 %)</p> <p>↓Raltegravir (16 %, 1 %)</p>  | <p>Se ha observado una mayor frecuencia de reacciones adversas (por ejemplo, mareos, náuseas, parestesia) y anomalías en las pruebas de laboratorio (enzimas hepáticas elevadas) cuando efavirenz se coadministra con ritonavir.</p> <p>Ritonavir aumenta los niveles séricos de maraviroc debido a la inhibición del CYP3A. Maraviroc se puede administrar con ritonavir para aumentar la exposición a maraviroc. Para más información, consulte la ficha técnica de maraviroc.</p> <p>La administración concomitante de ritonavir y raltegravir da lugar a una leve reducción de los niveles de raltegravir.</p>   |

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

| Clase de medicamento                      | Medicamento dentro de la clase<br>(Cambio de AUC, cambio de $C_{m\acute{a}x}$ )                                      | Comentarios clínicos  |
|---|--|---|
|   | ↓Zidovudina (25 %, Nd)   | Ritonavir puede inducir la glucuronidación de zidovudina, lo que da lugar a niveles ligeramente reducidos de zidovudina. No debería ser necesario modificar la dosis.   |
| Antiviral para el VHC                     | ↑Glecaprevir/Pibrentasvir  | Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición de la gp-P, BCRP y OATP1B por ritonavir. No se recomienda la administración concomitante de glecaprevir/pibrentasvir y Paxlovid debido a un mayor riesgo de elevaciones de ALT relacionado con una mayor exposición a glecaprevir.   |
| Antipsicóticos                            | ↑Clozapina,<br>↑Pimozida<br><br>↑Haloperidol,<br>↑Risperidona,<br>↑Tioridazina<br><br>↑Lurasidona<br><br>↑Quetiapina | <p>Es probable que la administración concomitante de ritonavir dé lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de clozapina o pimozida y, por lo tanto, está contraindicada (ver sección 4.3).</p> <p>Es probable que ritonavir inhiba el CYP2D6 y, por lo tanto, se espera que aumente las concentraciones de haloperidol, risperidona y tioridazina. Se recomienda una vigilancia estrecha de los efectos terapéuticos y adversos cuando estos medicamentos se administran concomitantemente con dosis antirretrovirales de ritonavir.</p> <p>Debido a la inhibición del CYP3A por ritonavir, se espera que aumenten las concentraciones de lurasidona. La administración concomitante con lurasidona está contraindicada (ver sección 4.3).</p> <p>Debido a la inhibición del CYP3A por ritonavir, se espera que aumenten las concentraciones de quetiapina. La administración concomitante de Paxlovid y quetiapina está contraindicada, ya que puede aumentar la toxicidad de quetiapina (ver sección 4.3).</p> |
| Agonista $\beta_2$<br>(acción prolongada) | ↑Salmeterol  | Ritonavir inhibe el CYP3A4 y, por lo tanto, se espera un fuerte aumento de las concentraciones plasmáticas de salmeterol. Por consiguiente, no se recomienda el uso concomitante.   |

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

| <b>Clase de medicamento</b>                  | <b>Medicamento dentro de la clase<br/>(Cambio de AUC, cambio de <math>C_{m\acute{a}x}</math>)</b> | <b>Comentarios clínicos</b>  |
|--|---|--|
| Antagonistas de los canales de calcio        | ↑Amlodipino,<br>↑Diltiazem,<br>↑Nifedipino  | Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético o como antirretroviral inhibe el CYP3A4 y, por lo tanto, se espera que aumente las concentraciones plasmáticas de los antagonistas del calcio. Se recomienda un control estrecho de los efectos terapéuticos y adversos cuando estos medicamentos se administran concomitantemente con ritonavir.                                  |
| Antagonistas de los receptores de endotelina | ↑Bosentán<br><br>↑Riociguat   | La administración concomitante de bosentán y ritonavir puede aumentar las concentraciones máximas de bosentán en estado estacionario ( $C_{m\acute{a}x}$ ) y el AUC.<br><br>Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición del CYP3A y gp-P por ritonavir. No se recomienda la administración concomitante de riociguat con Paxlovid (consultar la FT de riociguat). |
| Derivados ergóticos                          | ↑Dihidroergotamina,<br>↑Ergonovina,<br>↑Ergotamina,<br>↑Metilergonovina                           | Es probable que la administración concomitante de ritonavir dé lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de los derivados ergóticos y, por lo tanto, está contraindicada (ver sección 4.3).  |
| Agente para la motilidad GI                  | ↑Cisaprida  | Aumento de las concentraciones plasmáticas de cisaprida. Por lo tanto, aumenta el riesgo de arritmias graves por este agente y, por lo tanto, el uso concomitante con Paxlovid está contraindicado (ver sección 4.3).  |
| Productos de a base de plantas               | Hierba de San Juan  | Disminución de las concentraciones plasmáticas y reducción de los efectos clínicos de PF-07321332 y ritonavir y, por lo tanto, está contraindicado el uso concomitante con Paxlovid (ver sección 4.3).   |



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

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

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

| <b>Clase de medicamento</b>              | <b>Medicamento dentro de la clase<br/>(Cambio de AUC, cambio de C<sub>máx</sub>)</b>  | <b>Comentarios clínicos</b>   |
|--|---|---|
| Inmunosupresores                         | <p>↑Ciclosporina,<br/>↑Tacrólimus,<br/>↑Everólimus</p>  | <p>Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético o como antirretroviral inhibe el CYP3A4 y, por lo tanto, se espera que aumente las concentraciones plasmáticas de ciclosporina, tacrólimus o everólimus. Se recomienda una vigilancia estrecha de los efectos terapéuticos y adversos cuando estos medicamentos se administran concomitantemente con ritonavir.</p>  |
| Agentes modificadores de lípidos         | <p>↑Lomitapida</p>  | <p>Los inhibidores del CYP3A4 aumentan la exposición a lomitapida, y los inhibidores potentes aumentan la exposición aproximadamente 27 veces. Debido a la inhibición del CYP3A por ritonavir, se espera que aumenten las concentraciones de lomitapida. El uso concomitante de Paxlovid con lomitapida está contraindicado (ver la ficha técnica de lomitapida) (ver sección 4.3).</p>   |
| Inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE5) | <p>↑Avanafil (13 veces, 2,4 veces)</p> <p>↑Sildenafil (11 veces, 4 veces)</p> <p>↑Tadalafilo (124 %, ↔)</p> <p>↑Vardenafil (49 veces, 13 veces)</p> | <p>El uso concomitante de avanafil con Paxlovid está contraindicado (ver sección 4.3).</p> <p>El uso concomitante de sildenafil para el tratamiento de la disfunción eréctil con ritonavir dosificado como antirretroviral o como potenciador farmacocinético se debe realizar con precaución y en ningún caso las dosis de sildenafil deben exceder los 25 mg en 48 horas. El uso concomitante de sildenafil con Paxlovid está contraindicado en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (ver sección 4.3).</p> <p>El uso concomitante de tadalafilo para el tratamiento de la disfunción eréctil con ritonavir dosificado como antirretroviral o como potenciador farmacocinético se debe realizar con precaución a dosis reducidas de no más de 10 mg de tadalafilo cada 72 horas con un mayor control de las reacciones adversas.</p> <p>El uso concomitante de vardenafil con Paxlovid está contraindicado (ver sección 4.3).</p> |

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

| <b>Clase de medicamento</b> | <b>Medicamento dentro de la clase<br/>(Cambio de AUC, cambio de C<sub>máx</sub>)</b>  | <b>Comentarios clínicos</b>   |
|-----------------------------|---|---|
| Sedantes/somníferos         | <p>↑Clorazepato,<br/>↑Diazepam,<br/>↑Estazolam,<br/>↑Flurazepam</p> <p>↑Midazolam oral y parenteral</p> <p>↑Triazolam (&gt;20 veces, 87 %)</p> <p>↓Petidina (62 %, 59 %),<br/>↑Metabolito de Norpetidina (47 %, 87 %)</p> | <p>Es probable que la coadministración de ritonavir dé lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de clorazepato, diazepam, estazolam y flurazepam y, por lo tanto, está contraindicada (ver sección 4.3).</p> <p>Midazolam se metaboliza en gran parte por el CYP3A4. La coadministración con Paxlovid puede causar un gran aumento en la concentración de midazolam. Se espera que las concentraciones plasmáticas de midazolam sean significativamente más altas cuando midazolam se administra por vía oral. Por lo tanto, Paxlovid no se debe administrar concomitantemente con midazolam oral (ver sección 4.3) y se debe coadministrar con precaución con midazolam parenteral. Los datos del uso concomitante de midazolam parenteral con otros inhibidores de la proteasa sugieren un posible aumento de 3 a 4 veces en los niveles plasmáticos de midazolam. Si Paxlovid se administra concomitantemente con midazolam parenteral, se debe realizar en una unidad de cuidados intensivos (UCI) o en un entorno similar que garantice una estrecha vigilancia clínica y un tratamiento médico adecuado en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Se debe considerar el ajuste de la dosis de midazolam, especialmente si se administra más de una dosis única de midazolam.</p> <p>Es probable que la administración concomitante de ritonavir dé lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de triazolam y, por lo tanto, está contraindicada (ver sección 4.3).</p> <p>El uso de petidina y ritonavir está contraindicado debido al aumento de las concentraciones del metabolito norpetidina, que tiene actividad analgésica y estimulante del SNC. Las concentraciones elevadas de norpetidina pueden aumentar el riesgo de efectos sobre el SNC (por ejemplo, las convulsiones) (ver sección 4.3).</p> |

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

| Clase de medicamento    | Medicamento dentro de la clase<br>(Cambio de AUC, cambio de $C_{m\acute{a}x}$ ) | Comentarios clínicos   |
|-------------------------|---|--|
|                         | <p>↑Alprazolam (2,5 veces, ↔)</p> <p>↑Buspirona</p>                             | <p>El metabolismo de alprazolam se inhibe tras la introducción de ritonavir. Se debe tener precaución durante los primeros días cuando se coadministra alprazolam con ritonavir dosificado como antirretroviral o como potenciador farmacocinético, antes de que se desarrolle la inducción del metabolismo de alprazolam.</p> <p>Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético o como antirretroviral inhibe el CYP3A y, por lo tanto, se espera que aumente las concentraciones plasmáticas de buspirona. Se recomienda una vigilancia estrecha de los efectos terapéuticos y adversos cuando buspirona se administra concomitantemente con ritonavir.</p>   |
| Somníferos              | ↑Zolpidem (28 %, 22 %)  | Zolpidem y ritonavir se pueden administrar concomitantemente con una vigilancia estrecha de la hipersedación.  |
| Deshabitación tabáquica | ↓Bupropión (22 %, 21 %)   | Bupropión se metaboliza principalmente por el CYP2B6. Se espera que la administración simultánea de bupropión con dosis repetidas de ritonavir disminuya los niveles de bupropión. Se cree que estos efectos indican la inducción del metabolismo de bupropión. Sin embargo, dado que también se ha demostrado que ritonavir inhibe el CYP2B6 <i>in vitro</i> , no se debe exceder la dosis recomendada de bupropión. A diferencia de la administración prolongada de ritonavir, no hubo interacción significativa con bupropión tras la administración de corta duración de dosis bajas de ritonavir (200 mg dos veces al día durante 2 días), lo que indica que las reducciones en las concentraciones de bupropión pueden iniciarse varios días después del inicio de la administración concomitante con ritonavir. |

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

| <b>Clase de medicamento</b> | <b>Medicamento dentro de la clase<br/>(Cambio de AUC, cambio de <math>C_{m\acute{a}x}</math>)</b>   | <b>Comentarios clínicos</b>   |
|-----------------------------|---|---|
| Esteroides                  | <p>Propionato de Fluticasona inhalado, inyectable o intranasal, Budesonida, Triamcinolona</p> <p>↑Dexametasona</p> <p>↑Prednisolona (28 %, 9 %)</p> | <p>Se han notificado efectos sistémicos de los corticosteroides, incluido el síndrome de Cushing y la insuficiencia suprarrenal (se observó una disminución de los niveles de cortisol plasmático del 86 %) en pacientes que recibieron ritonavir y propionato de fluticasona inhalado o intranasal; también se podrían producir efectos similares con otros corticosteroides metabolizados por el CYP3A, por ejemplo, budesonida y triamcinolona. En consecuencia, no se recomienda la administración concomitante de ritonavir dosificado como antirretroviral o como potenciador farmacocinético y estos glucocorticoides, a menos que el beneficio potencial del tratamiento supere el riesgo de los efectos sistémicos de los corticosteroides. Se debe considerar una reducción de la dosis del glucocorticoide con una estrecha monitorización de los efectos locales y sistémicos o un cambio a un glucocorticoide que no sea un sustrato del CYP3A4 (por ejemplo, beclometasona). Además, en caso de retirada de los glucocorticoides, puede ser necesaria una reducción progresiva de la dosis durante un periodo más prolongado.</p> <p>Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético o como antirretroviral inhibe el CYP3A y, como resultado, se espera que aumente las concentraciones plasmáticas de dexametasona. Se recomienda una vigilancia estrecha de los efectos terapéuticos y adversos cuando se administra dexametasona concomitantemente con ritonavir.</p> <p>Se recomienda una vigilancia estrecha de los efectos terapéuticos y adversos cuando se administra prednisolona concomitantemente con ritonavir. El AUC del metabolito prednisolona aumentó en un 37% y un 28 % después de 4 y 14 días de tratamiento con ritonavir, respectivamente.</p> |

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

| <b>Clase de medicamento</b>             | <b>Medicamento dentro de la clase<br/>(Cambio de AUC, cambio de <math>C_{\max}</math>)</b> | <b>Comentarios clínicos</b>   |
|---|--|---|
| Terapia sustitutiva de hormona tiroidea | Levotiroxina   | Se han notificado casos poscomercialización que indican una posible interacción entre ritonavir y los medicamentos que contienen levotiroxina. Se debe vigilar la hormona estimulante tiroidea (TSH) en pacientes tratados con levotiroxina al menos durante el primer mes después de iniciar y/o finalizar el tratamiento con ritonavir. |

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

#### Efecto de otros medicamentos en PF-07321332

La coadministración de múltiples dosis orales de 200 mg de itraconazol aumentó el  $AUC_{\text{tau}}$  y la  $C_{\max}$  de PF-07321332. Los cocientes de las medias geométricas de  $AUC_{\text{tau}}$  y la  $C_{\max}$  ajustadas para PF-07321332 (IC del 90 %) fueron 138,82 % (129,25 %, 149,11 %) y 118,57 % (112,50 %, 124,97 %), respectivamente, cuando PF -07321332/ritonavir se coadministró con múltiples dosis de itraconazol en comparación con PF -07321332/ritonavir administrado solo.

La coadministración de múltiples dosis orales de 300 mg de carbamazepina disminuyeron el  $AUC_{\text{inf}}$  y la  $C_{\max}$  de PF-07321332. Los cocientes de las medias geométricas de  $AUC_{\text{inf}}$  y la  $C_{\max}$  ajustadas para PF-07321332 fueron 44,50 % (IC del 90 %: 33,77 %, 58,65 %) y 56,82 % (IC del 90 %: 47,04 %, 68,62 %), respectivamente, después de la coadministración de PF-07321332/ritonavir 300 mg/100 mg con múltiples dosis orales de carbamazepina en comparación con PF-07321332/ritonavir administrado solo.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Mujeres en edad fértil

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

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

### Embarazo

No hay datos relativos el uso de Paxlovid en mujeres embarazadas.

No hubo ningún efecto relacionado con PF-07321332 sobre la morfología fetal o la viabilidad embriofetal a ninguna de las dosis probadas en los estudios de toxicidad durante el desarrollo embriofetal en ratas o conejas, aunque se observó una disminución en el peso corporal fetal en conejos (ver sección 5.3).

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

de anomalías congénitas poblacionales.

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

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

#### Lactancia

No hay datos sobre el uso de Paxlovid en mujeres lactantes.

Se desconoce si PF-07321332 está presente en la leche materna humana o animal, y también se desconocen sus efectos en recién nacidos/ lactantes o sus efectos sobre la producción de leche materna. Los limitados datos publicados han notificado que ritonavir está presente en la leche materna humana. No se dispone de información sobre los efectos de ritonavir en recién nacidos/lactantes o en la producción de leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Paxlovid y, como medida de precaución, hasta 7 días después de finalizar el tratamiento con Paxlovid.

#### Fertilidad

No hay datos en humanos sobre el efecto de Paxlovid (PF-07321332 y ritonavir) ni ritonavir sólo en la fertilidad. Ni PF-07321332 ni ritonavir, evaluados separadamente, causaron efectos sobre la fertilidad en ratas (ver sección 5.3).

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

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

### **4.8 Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más comunes notificadas durante el tratamiento con Paxlovid (PF-07321332/ritonavir 300 mg/100 mg) cada 12 horas durante 5 días y durante 34 días tras la última dosis fueron disgeusia (5,6 %), diarrea (3,1 %), cefalea (1,4 %) y vómitos (1,1 %).

#### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas de la tabla 2 se enumeran a continuación según la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Tabla 2: Reacciones adversas con Paxlovid**

| <b>Clasificación por órganos y sistemas</b> | <b>Categoría de frecuencia</b> | <b>Reacciones adversas</b> |
|---|--------------------------------|----------------------------|
| Trastornos del sistema nervioso             | Frecuentes                     | Disgeusia, cefalea         |
| Trastornos gastrointestinales               | Frecuentes                     | Diarrea, vómitos           |

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

## 4.9 Sobredosis

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

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: {grupo}, código ATC: no se ha asignado aún

#### Mecanismo de acción

PF-07321332 es un inhibidor peptidomimético de la proteasa principal del SARS-CoV-2 (Mpro), también conocida como proteasa 3C-like (3CLpro) o proteasa nsp5. La inhibición de la Mpro del SARS-CoV-2 hace que la proteína sea incapaz de procesar precursores poliproteicos, lo que impide la replicación viral.

Ritonavir inhibe el metabolismo de PF-07321332 mediado por el CYP3A, lo que aumenta las concentraciones plasmáticas de PF-07321332.

#### Actividad antiviral

PF-07321332 presentó actividad antiviral contra la infección por SARS-CoV-2 de células NHBE diferenciadas, una línea celular epitelial alveolar de pulmón humano primaria (valor EC<sub>50</sub> de 61,8 nM y valor EC<sub>90</sub> de 181 nM) después de 3 días de exposición al fármaco. PF-07321332 tuvo actividad antiviral en cultivo celular (con valores de EC<sub>50</sub> en el rango nanomolar bajo  $\leq 3$  veces en relación con USA-WA1/2020) frente a aislados de SARS-CoV-2 pertenecientes a las variantes Alpha (B.1.1.7), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2), Lambda (C.37), Mu (B.1.621) y Ómicron (B.1.1.529). La variante Beta (B.1.351) fue la variante probada menos susceptible con una susceptibilidad reducida de aproximadamente 3,3 veces en relación con el aislado USA-WA1/2020.

#### *Resistencia*

Actualmente, no se dispone de información sobre la resistencia al antiviral para PF-07321332 con SARS-CoV-2. No se han completado los estudios para evaluar la selección de resistencia a PF-07321332 con SARS-CoV-2 en cultivo celular y en ensayos clínicos. Solo está disponible el estudio de selección de resistencia *in vitro* con la MPro del virus de la hepatitis murina (VHM). Éste mostró una disminución de 4,4 a 5 veces en la susceptibilidad a PF-07321332 frente a virus mutantes con 5 mutaciones (Pro55Leu, Ser144Ala, Thr129Met, Thr50Lys, Pro15Ala) en la MPro del VHM después de 10 pases en cultivo celular. Se desconoce la relevancia de esto para el SARS-CoV-2.

#### Eficacia clínica

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



Los participantes fueron aleatorizados (1:1) para recibir Paxlovid (PF-07321332 300 mg/ritonavir 100 mg) o placebo por vía oral cada 12 horas durante 5 días. La variable primaria de eficacia fue la proporción de participantes con hospitalización relacionada con COVID-19 o muerte por cualquier causa hasta el día 28. El análisis se realizó en el conjunto de análisis por intención de tratar modificado (mITT) (todos los participantes tratados con  $\leq 3$  días desde el inicio de los síntomas que al inicio del estudio no recibieron ni se esperaba que recibieran tratamiento terapéutico con anticuerpos monoclonales (mAb] para la COVID-19), el conjunto de análisis por mITT1 (todos los participantes tratados en  $\leq 5$  días desde el inicio de los síntomas que al inicio del estudio no recibieron ni se esperaba que recibieran tratamiento terapéutico con mAb para la COVID-19) y el conjunto de análisis por mITT2 (todos los participantes tratados con inicio de síntomas de  $\leq 5$  días).

Un total de 2.246 participantes fueron aleatorizados para recibir Paxlovid o placebo. Al inicio del estudio, la media de edad era de 46 años; con un 13 % de participantes con 65 años de edad o más (3 % con 75 años de edad o más); el 51 % eran hombres; el 72 % eran blancos, el 5 % eran negros, el 14 % eran asiáticos y el 45 % eran hispanos o latinos; el 66 % de los participantes presentaron síntomas  $\leq 3$  días desde el inicio del tratamiento del estudio; 81 % tenía un IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> (37 % un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>); 12 % tenían diabetes mellitus; menos del 1 % de la población del estudio tenía inmunodeficiencia; el 47 % de los participantes tuvieron serología negativa al inicio del estudio y el 51 % tuvieron serología positiva. La carga viral basal media (DE) fue de 4,63 log<sub>10</sub> copias/ml (2,87); el 26 % de los participantes tenían una carga viral inicial de  $>10^7$  (copias/ml); el 6,2 % de los participantes recibieron o se esperaba que recibieran tratamiento terapéutico con mAb para la COVID-19 en el momento de la aleatorización y fueron excluidos de los análisis por mITT y mITT1. La variante principal del SARS-CoV-2 en ambos brazos de tratamiento fue Delta (98 %), principalmente subtipo 21J (basado en el análisis intermedio).

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

La determinación de la eficacia primaria se basó en un análisis intermedio planificado de 774 sujetos en la población mITT. La reducción del riesgo estimada fue de -6,3 % con un IC del 95 % no ajustado de (-9,0 %, -3,6 %) y un IC del 95 % de (-10,61 %, -2,02 %) al ajustar por multiplicidad. El valor p bilateral fue  $< 0,0001$  con un nivel de significación bilateral de 0,002.

La tabla 3 proporciona los resultados de la variable primaria en la población del análisis por mITT1 para el conjunto completo de datos al completar el estudio final.

**Tabla 3: Resultados de eficacia en adultos no hospitalizados con COVID-19 tratados dentro de los 5 días del inicio de los síntomas que no recibieron tratamiento con anticuerpos monoclonales para COVID-19 al inicio del estudio (conjunto de análisis por mITT1)**

|   | <b>Paxlovid<br/>(N = 1.039)</b> | <b>Placebo<br/>(N = 1.046)</b> |
|---|---------------------------------|--------------------------------|
| Hospitalización relacionada con COVID-19 o muerte por cualquier causa hasta el día 28 |                                 |                                |
| n (%)   | 8 (0,8 %)                       | 66 (6,3 %)                     |
| Reducción relativa al placebo <sup>a</sup> [IC 95 %], %                               | -5,62 (-7,21; -4,03)            |                                |
| Mortalidad por cualquier causa hasta el día 28, %                                     | 0                               | 12 (1,1 %)                     |

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza.

a. La proporción acumulativa estimada de participantes hospitalizados o muertos hasta el día 28 se calculó para cada grupo de tratamiento mediante el método de Kaplan-Meier, en el que los participantes sin hospitalización y estado de muerte hasta el día 28 fueron censurados en el momento de la interrupción del estudio.

La reducción de riesgo estimada fue -5,8 % con un IC del 95 % de (-7,8 %, -3,8 %) en los participantes que recibieron dosis dentro de los 3 días posteriores al inicio de los síntomas y -5,2 %

con un IC del 95 % de (-7.9 %, -2.5 %) en el subconjunto mITT1 de participantes que recibieron dosis >3 días desde el inicio de los síntomas.

Se observaron resultados consistentes en las poblaciones de análisis final por mITT y mITT2. Se incluyó a un total de 1.379 participantes en la población de análisis por mITT. Las tasas de acontecimientos fueron 5/697 (0,72 %) en el grupo de Paxlovid y 44/682 (6,45) en el grupo de placebo.

**Table 4: Progresión de COVID-19 (hospitalización o muerte) hasta el día 28 en adultos sintomáticos con mayor riesgo de progresión a enfermedad grave; conjunto de análisis mITT1**

|   | <b>Paxlovid 300 mg/100 mg</b> | <b>Placebo</b>      |
|---|-------------------------------|---------------------|
| Número de pacientes                                     | N=1.039                       | N=1.046             |
| Serología Negativa                                      | n=487                         | n=505               |
| Pacientes con hospitalización o muerte <sup>a</sup> (%) | 7 (1,4 %)                     | 58 (11,5 %)         |
| Proporción estimada durante 28 días [IC 95 %], %        | 1,47 (0,70, 3,05)             | 11,71 (9,18, 14,89) |
| Reducción relativa al placebo [IC del 95 %]             | -10,25 (-13,28, -7,21)        |                     |
| valor p   | p<0,0001                      |                     |
| Serología Positiva                                      | n=540                         | n=528               |
| Pacientes con hospitalización o muerte <sup>a</sup> (%) | 1 (0,2 %)                     | 8 (1,5 %)           |
| Proporción estimada durante 28 días [IC 95 %], %        | 0,19 (0,03, 1,31)             | 1,52 (0,76, 3,02)   |
| Reducción relativa al placebo [IC del 95 %]             | -1,34 (-2,45, -0,23)          |                     |
| valor p   | p=0,0180                      |                     |

Abreviaturas: IC=Intervalo de confianza; mITT=intención por tratar modificada. Todos los participantes asignados al azar a la intervención del estudio, que tomaron al menos 1 dosis de la intervención del estudio, que al inicio del estudio no recibieron ni se esperaba que recibieran tratamiento con anticuerpos monoclonales terapéuticos para el COVID-19, y fueron tratados ≤ 5 días después del inicio de los síntomas de la COVID-19. La seropositividad se definió si los resultados eran positivos en un inmunoensayo serológico específico para los anticuerpos del huésped contra las proteínas virales S o N.

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

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

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

Este medicamento se ha autorizado bajo el llamado régimen de «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento. La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y esta FT se actualizará cuando sea necesario.

### Población pediátrica

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

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

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

Ritonavir se administra con PF-07321332 como potenciador farmacocinético, lo que da lugar a concentraciones sistémicas más altas de PF-07321332.

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 parece ser menor que la dosis proporcional. Las dosis múltiples durante 10 días alcanzaron el estado

de equilibrio el día 2 con una acumulación de aproximadamente el doble. Las exposiciones sistémicas el día 5 fueron similares a las del día 10 para todas las dosis.

### Absorción

Después de la administración oral de PF-07321332/ritonavir 300 mg/100 mg después de una dosis única, la media geométrica de la  $C_{m\acute{a}x}$  de PF-07321332 y el  $AUC_{inf}$  en el estado de equilibrio fue de 2,21  $\mu\text{g/ml}$  y de 23,01  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ , respectivamente. La mediana del tiempo hasta la  $C_{m\acute{a}x}$  ( $T_{m\acute{a}x}$ ) fue de 3,00 horas. La media aritmética de la semivida de eliminación terminal fue de 6,1 horas.

Después de la administración oral de PF-07321332/ritonavir 300 mg/100 mg después de una dosis única, la media geométrica de la  $C_{m\acute{a}x}$  y del  $AUC_{inf}$  de ritonavir fue de 0,36  $\mu\text{g/ml}$  y de 3,60  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ , respectivamente. La mediana del tiempo hasta la  $C_{m\acute{a}x}$  ( $T_{m\acute{a}x}$ ) fue de 3,98 horas. La media aritmética de la semivida de eliminación terminal fue de 6,1 horas.

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

La administración con una comida rica en grasas aumentó ligeramente la exposición de PF-07321332 (aproximadamente un aumento del 15 % en la  $C_{m\acute{a}x}$  media y un aumento del 1,6% en el  $AUC_{final}$  media) respecto a la del ayuno después de la administración de una formulación en suspensión de PF-07321332 administrada concomitantemente con comprimidos de ritonavir.

### Distribución

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

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

### Biotransformación

Los estudios *in vitro* que evaluaron PF-07321332 sin ritonavir concomitante indican que PF-07321332 se metaboliza principalmente por el CYP3A4. PF-07321332 no inhibe de forma reversible CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 o CYP1A2 *in vitro* a concentraciones clínicamente relevantes. PF-07321332 no es un inductor ni un sustrato de otras enzimas CYP diferentes del CYP3A para las cuales PF-07321332/ritonavir es un inhibidor. La administración de PF-07321332 con ritonavir inhibe el metabolismo de PF-07321332. En plasma, la única entidad relacionada con el medicamento observada fue PF-07321332 inalterado. Se observaron metabolitos oxidativos residuales en las heces y la orina.

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

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

### Eliminación

La principal vía de eliminación de PF-07321332 cuando se administró con ritonavir fue la excreción renal del medicamento intacto. Aproximadamente el 49,6 % y el 35,3 % de la dosis administrada de 300 mg de PF-07321332 se recuperó en la orina y las heces, respectivamente. PF-07321332 fue la entidad predominante relacionada con el fármaco excretada junto con pequeñas cantidades de metabolitos generados en reacciones de hidrólisis. En el plasma, la única entidad cuantificable relacionada con el fármaco fue el PF-07321332 inalterado.

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

### Poblaciones específicas

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 más baja, aunque sin diferencias clínicamente significativas, en comparación con la de los participantes occidentales.

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

En comparación con los controles sanos sin insuficiencia renal, la  $C_{\text{máx}}$  y el AUC de PF-07321332 en pacientes con insuficiencia renal leve fueron un 30 % y un 24 % mayores, en pacientes con insuficiencia renal moderada fueron un 38 % y un 87 % mayores, y en pacientes con insuficiencia renal grave fue un 48 % y un 204 % superiores, respectivamente.

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

En comparación con los controles sanos sin insuficiencia hepática, la farmacocinética de PF-07321332 en participantes con insuficiencia hepática moderada no fue significativamente diferente. El cociente de la media geométrica ajustada (IC del 90 %) del  $AUC_{\text{inf}}$  y la  $C_{\text{máx}}$  de PF-07321332 que compara la insuficiencia hepática moderada (prueba) con la función hepática normal (referencia) fue del 98,78 % (70,65 %, 138,12 %) y del 101,96 % (74,20 %, 140,11 %), respectivamente.

PF-07321332/ritonavir no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

### Estudios de interacción realizados con PF-07321332/ritonavir

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

PF-07321332 no inhibe reversiblemente *in vitro* a CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 o CYP1A2 a concentraciones clínicamente relevantes. Los resultados del estudio *in vitro* mostraron que PF-07321332 puede ser inductor de CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C9. Se desconoce la relevancia clínica. Basándose en los 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 a concentraciones clínicamente relevantes.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

No se han realizado estudios de seguridad preclínicos con PF-07321332 en combinación con ritonavir.

#### PF-07321332

Los estudios de toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad no revelaron ningún riesgo debido a PF-07321332. No se observaron efectos adversos en estudios de fertilidad y desarrollo embrionario en ratas. Un estudio en conejas preñadas mostró una disminución adversa en el peso corporal fetal, en ausencia de toxicidad materna significativa. Se estimó que la exposición sistémica ( $AUC_{24}$ ) en conejas a la dosis máxima sin efectos adversos en el peso corporal fetal era aproximadamente 3 veces mayor que la exposición en humanos a la dosis terapéutica recomendada de Paxlovid.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con PF-07321332.

## Ritonavir

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

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

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Comprimidos recubiertos con película de PF-07321332

Núcleo del comprimido:

Celulosa microcristalina  
Lactosa monohidrato  
Croscarmelosa de sodio  
Dióxido de silicio coloidal  
Estearil fumarato de sodio

Recubrimiento:

Hidroxipropilmetilcelulosa (E464)  
Dióxido de titanio (E171)  
Polietilenglicol (E1521)  
Óxido de hierro rojo (E172)

#### Comprimidos recubiertos con película de Ritonavir

Núcleo del comprimido:

Copovidona  
Laurato de sorbitán  
Sílice coloidal anhidra (E551)  
Hidrogenofosfato de calcio anhidro  
Estearil fumarato de sodio

Recubrimiento:

Hipromelosa (E464)

Dióxido de titanio (E171)  
Macrogol (E1521)  
Hidroxipropilcelulosa (E463)  
Talco (E553b)  
Sílice coloidal anhidra (E551)  
Polisorbato 80 (E433)

## **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3 Periodo de validez**

1 año.

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25 °C. No refrigerar o congelar.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blísteres de aluminio formados por una lámina de OPA/Al/PVC con 30 comprimidos.

Paxlovid se acondiciona en cajas de cartón que contienen 5 blísteres para la dosis diaria con 30 comprimidos.

Cada blíster diario contiene 4 comprimidos de PF-07321332 y 2 comprimidos de ritonavir para las dosis de la mañana y la noche

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial para su eliminación.

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

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/22/1625/001

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

Fecha de la primera autorización: 28/01/2022.

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

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

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL**



## **A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

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

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Alemania

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Little Connell  
Newbridge  
Irlanda

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

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **• Informes periódicos de seguridad (IPs)**

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

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IP para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

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

### **• Plan de gestión de riesgos (PGR)**

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

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o

como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

**E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL**

Al ser esta una autorización de comercialización condicional y según lo que establece el Artículo 14-a del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

| <b>Descripción</b>   | <b>Fecha límite</b> |
|--|---------------------|
| Para mejorar la descripción de la estrategia de control y confirmar un perfil de impurezas consistente, se deben añadir detalles adicionales en el proceso de fabricación propuesto para la sustancia activa PF-07321332 para suministro comercial.  | 30 de junio 2022    |
| Para garantizar un control integral de las impurezas a lo largo del ciclo de vida del producto, se debe establecer completamente la estrategia de control de la sustancia activa PF-07321332 para las impurezas, incluidas las impurezas quirales, y las de sustancia activa.  | 30 de junio 2022    |
| Para garantizar un control completo de las impurezas a lo largo del ciclo de vida del producto, se deben proporcionar datos completos de validación del método de HPLC usado para la determinación del contenido de principio activo y de impurezas, y del método usado para la determinación de los solventes residuales usados para el control de la sustancia activa PF-07321332. | 30 de junio 2022    |
| Para mejorar la estrategia de control para los comprimidos recubiertos con película de ritonavir, el límite para la especificación de disolución de los comprimidos recubiertos con película de ritonavir debe estrecharse de acuerdo con los resultados obtenidos para los biolotes, p. ej., no más de 75 % (Q) en 45 min. .  | 30 de junio 2022    |

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

### **CAJA EXTERIOR**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Paxlovid 150 mg + 100 mg comprimidos recubiertos con película  
PF-07321332 + ritonavir

#### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película de color rosa contiene 150 mg de PF-07321332  
Cada comprimido recubierto con película de color blanco contiene 100 mg de ritonavir

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa.

Para mayor información consulte el prospecto.

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimido recubierto con película.

30 comprimidos recubiertos con película (20 comprimidos de PF-07321332 + 10 comprimidos de ritonavir)

#### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

Escanee el código QR para obtener información sobre el producto en español.

URL: <https://pfi.sr/c19oralrx>

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

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

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

#### **8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 25 °C.  
No refrigerar o congelar.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/22/1625/001

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

Lot

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN****15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

paxlovid

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

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

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS**

**BLÍSTERES**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Paxlovid  
Comprimido 150 mg PF-07321332  
Comprimido 100 mg ritonavir

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pfizer (logo)

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**



**B. PROSPECTO**



## Prospecto: información para el paciente

### Paxlovid 150 mg + 100 mg comprimidos recubiertos con película PF-07321332 + ritonavir

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

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

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

#### Contenido del prospecto

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

#### 1. Qué es Paxlovid y para qué se utiliza

Paxlovid contiene dos principios activos: PF-07321332 y ritonavir en dos comprimidos diferentes. Paxlovid es un medicamento antiviral que se utiliza para tratar adultos que no requieren un aporte de oxígeno suplementario y que tienen un riesgo elevado de progresar a COVID-19 grave.

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

Si sus síntomas empeoran o no mejoran después de 5 días, consulte a un médico.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Paxlovid

##### No tome Paxlovid

- si es alérgico a PF-07321332, ritonavir o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- si está tomando alguno de los siguientes medicamentos. Tomar Paxlovid con estos medicamentos puede causar efectos adversos graves o potencialmente mortales o afectar al funcionamiento de Paxlovid:
  - Alfuzosina (utilizada para tratar los síntomas del aumento del tamaño de la próstata).
  - Petidina, piroxicam y propoxifeno (utilizados para aliviar el dolor).
  - Ranolazina (utilizada para tratar el dolor de pecho crónico [angina de pecho]).
  - Neratinib, venetoclax (utilizados para tratar el cáncer).
  - Amiodarona, bepridil, dronedarona, encainida, flecainida, propafenona, quinidina (utilizados para tratar enfermedades del corazón y corregir latidos cardíacos irregulares).
  - Ácido fusídico, rifampicina (utilizados para tratar infecciones bacterianas).

- Carbamazepina, fenobarbital y fenitoína (utilizados para prevenir y controlar las convulsiones).
- Colchicina (utilizada para tratar la gota).
- Astemizol, terfenadina (utilizados para tratar alergias).
- Lurasidona (utilizada para tratar la esquizofrenia).
- Pimozida, clozapina, quetiapina (utilizadas para tratar la esquizofrenia, el trastorno bipolar, la depresión grave y los pensamientos o sentimientos anómalos).
- Dihidroergotamina y ergotamina (utilizadas para tratar las migrañas).
- Ergonovina y metilergonovina (utilizadas para detener el sangrado excesivo que puede producirse después del parto o un aborto).
- Cisaprida (utilizada para aliviar ciertos problemas de estómago).
- Hierba de san Juan (*Hypericum perforatum*) (un remedio a base de hierbas que se utiliza para la depresión y la ansiedad).
- Lovastatina, simvastatina, lomitapida (utilizadas para reducir el colesterol en sangre).
- Avanafil, vardenafil (utilizados para tratar la disfunción eréctil [también conocida como impotencia]).
- Sildenafil (utilizado para tratar la hipertensión arterial pulmonar [presión arterial alta en la arteria pulmonar]).
- Clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, triazolam, midazolam por vía oral (utilizados para aliviar la ansiedad y/o los problemas para dormir).

## **Advertencias y precauciones**

### **Enfermedad hepática**

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

### **Enfermedad renal**

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

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

Si tiene una infección por VIH no tratada o no controlada, Paxlovid puede provocar que algunos medicamentos para el VIH no funcionen tan bien en el futuro.

### **Niños y adolescentes**

No administre Paxlovid a niños y adolescentes menores de 18 años de edad porque Paxlovid no se ha estudiado en niños y adolescentes.

### **Otros medicamentos y Paxlovid**

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

- Medicamentos utilizados para tratar el cáncer, como afatinib, abemaciclib, apalutamida, ceritinib, dasatinib, encorafenib, fostamatinib, ibrutinib, nilotinib, vinblastina y vincristina.
- Medicamentos utilizados para diluir la sangre (anticoagulantes), como warfarina, rivaroxabán, vorapaxar.
- Medicamentos utilizados para tratar las convulsiones, como divalproex y lamotrigina.
- Medicamentos utilizados para dejar de fumar, como bupropión.
- Medicamentos utilizados para tratar alergias, como fexofenadina y loratadina.
- Medicamentos utilizados para tratar infecciones fúngicas (antifúngicos), como itraconazol y voriconazol.
- Medicamentos utilizados para tratar el síndrome de Cushing (cuando el cuerpo produce un exceso de cortisol) como los comprimidos de ketoconazol.
- Medicamentos utilizados para tratar la infección por VIH, como efavirenz, maraviroc, raltegravir y zidovudina.

- Medicamentos utilizados para tratar infecciones (por ejemplo, antibióticos y antimicobacterianos), como atovacuona, ácido fusídico, claritromicina, eritromicina, bedaquilina, rifabutina, delamanid y sulfametoxazol/trimetoprima.
- Medicamentos utilizados para tratar trastornos mentales o del estado de ánimo, como haloperidol, risperidona y tioridazina.
- Medicamentos utilizados para tratar la tensión arterial alta en los vasos sanguíneos que irrigan los pulmones, como bosentán y riociguat.
- Medicamentos utilizados para tratar la tensión arterial alta (hipertensión), como amlodipino, diltiazem y nifedipino.
- Medicamentos utilizados para tratar enfermedades del corazón y corregir los latidos cardíacos irregulares, como digoxina.
- Medicamentos utilizados para tratar la infección por el virus de la hepatitis C, como glecaprevir/pibrentasvir.
- Medicamentos utilizados para reducir el colesterol en sangre, como atorvastatina, fluvastatina, pravastatina y rosuvastatina.
- Medicamentos utilizados para deprimir su sistema inmunitario, como ciclosporina, tacrólimus y everólimus.
- Medicamentos utilizados para tratar el dolor intenso, como morfina, fentanilo, metadona, buprenorfina, norbuprenorfina y otros medicamentos similares a la morfina.
- Medicamentos utilizados como sedantes, somníferos e inductores del sueño como alprazolam, buspirona y zolpidem.
- Esteroides, incluidos los corticosteroides utilizados para tratar la inflamación, como betametasona, budesonida, ciclesonida, dexametasona, fluticasona, prednisolona, metilprednisolona, mometasona, prednisona y triamcinolona.
- Medicamentos utilizados para tratar el asma y otros problemas relacionados con los pulmones, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), como salmeterol y teofilina.
- Medicamentos utilizados para tratar la depresión, como amitriptilina, fluoxetina, imipramina, nortriptilina, paroxetina, sertralina y desipramina.
- Medicamentos utilizados para tratar la disfunción eréctil (también conocida como impotencia), como sildenafil y tadalafilo.
- Medicamentos utilizados como tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea, como levotiroxina.
- Alguno de los siguientes otros medicamentos específicos:
  - Anticonceptivo oral o parche anticonceptivo con etinilestradiol utilizados para prevenir el embarazo.
  - Midazolam administrado mediante inyección (utilizado para la sedación [un estado despierto pero muy relajado de calma o somnolencia durante un examen u operación médica] o anestesia).

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

### **Embarazo y lactancia**

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

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

No hay información sobre el uso de Paxlovid durante la lactancia. No debe amamantar a su bebé mientras toma Paxlovid y como precaución, hasta 7 días después de completar el tratamiento con Paxlovid.

### **Conducción y uso de máquinas**

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

### **Paxlovid contiene lactosa**

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

### **Paxlovid contiene sodio**

Los comprimidos de PF-07321332 y ritonavir contienen cada uno menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

## **3. Cómo tomar Paxlovid**

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

Paxlovid consta de 2 medicamentos: PF-07321332 y ritonavir. La dosis recomendada es de 2 comprimidos de PF-07321332 (comprimido de color rosa) con 1 comprimido de ritonavir (comprimido de color blanco) por vía oral dos veces al día (por la mañana y por la noche).

El tratamiento dura 5 días. Para cada dosis, tome los 3 comprimidos juntos al mismo tiempo.

Si tiene una enfermedad renal, consulte a su profesional sanitario para conocer la dosis adecuada de Paxlovid.

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

### **Si toma más Paxlovid del que debe**

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

### **Si olvidó tomar Paxlovid**

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

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

### **Si interrumpe el tratamiento con Paxlovid**

Incluso si se siente mejor, no deje de tomar Paxlovid sin consultar a su médico.

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

## **4. Posibles efectos adversos**

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

**Frecuentes:** pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- Sentido del gusto alterado
- Diarrea
- Vómitos
- Dolor de cabeza

### **Comunicación de efectos adversos**

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

## **5. Conservación de Paxlovid**

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

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

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

No refrigerar o congelar.

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

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Paxlovid**

- Los principios activos de este medicamento son PF-07321332 y ritonavir.
  - Cada comprimido recubierto con película de color rosa de PF-07321332 contiene 150 mg de PF-07321332.
  - Cada comprimido recubierto con película de color blanco de ritonavir contiene 100 mg de ritonavir.
- Los demás componentes del comprimido de PF-07321332 son celulosa microcristalina, lactosa monohidrato (ver sección 2 “Paxlovid contiene lactosa”), croscarmelosa de sodio, dióxido de silicio coloidal y estearil fumarato de sodio (ver sección 2 “Paxlovid contiene sodio”). El recubrimiento contiene hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, polietilenglicol y óxido de hierro rojo.
- Los demás componentes del comprimido de ritonavir son copovidona, laurato de sorbitán, sílice coloidal anhidra, hidrogeno fosfato de calcio anhidro y estearil fumarato de sodio. El recubrimiento contiene hipromelosa, dióxido de titanio, macrogol, hidroxipropilcelulosa, talco, sílice coloidal anhidra y polisorbato 80.

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Los comprimidos recubiertos con película de Paxlovid se presentan en 5 blísteres para una dosis diaria con un total de 30 comprimidos acondicionados en una caja de cartón.

Cada blíster diario contiene 4 comprimidos de PF-07321332 (150 mg cada uno) y 2 comprimidos de ritonavir (100 mg cada uno) e indica qué comprimidos deben tomarse por la mañana y por la noche (con símbolos del sol y la luna).

Los comprimidos recubiertos con película de PF-07321332 150 mg son de color rosa, de forma ovalada y tienen grabado “PFE” en una cara y “3CL” en la otra.

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

### **Titular de la autorización de comercialización**

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

### **Responsable de la fabricación**

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Alemania

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Little Connell  
Newbridge  
Irlanda

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

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

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

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

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

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

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 21344610

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

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

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

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información de este medicamento. La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

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



URL: <https://pfi.sr/c19oralrx>

### **Otras fuentes de información**

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

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