



# **Guía para la utilización del medicamento antiviral: Paxlovid**

Adaptado por: Darinelys Figueroa Cosme, MD, MPH

Revisado por: Iris R. Cardona Gerena, MD



Tabla de Contenido

I.	¿Qué es Paxlovid?.....	3
II.	Autorizacion de Uso de Emergencia y Criterios de Inclusión.....	3
III.	Dosis y Administración.....	4
IV.	Contraindicaciones.....	5
V.	Precauciones y Advertencias.....	6
VI.	Reacciones Adversas.....	6
VII.	Interacciones con Medicamentos.....	7
VIII.	Uso en Poblaciones Específicas.....	14
IX.	Sobredosis.....	15
X.	Descripción.....	15
XI.	Farmacología Clínica.....	16
XII.	Microbiología.....	16
XIII.	Toxicología No Clínica.....	16



## I. ¿Qué es el PAXLOVID (Nirmatrelvir y Ritonavir)?

PAXLOVID es un medicamento en fase de investigación utilizado para tratar la enfermedad leve a moderada por COVID-19 en adultos y niños [12 años de edad y mayores con un peso de al menos 88 libras (40 kg)] con resultados positivos en las pruebas virales directas del SARS-CoV-2 y que tienen un alto riesgo de progreso a enfermedad grave, incluyendo hospitalización y muerte.

PAXLOVID se administrará en una dosis de 300 mg (dos tabletas de 150 mg) de nirmatrelvir con una tableta de 100 mg de ritonavir. Se administra dos veces al día durante cinco días. PAXLOVID se podría recetar al primer signo de infección o al primer conocimiento de una prueba de detección viral positiva, lo que podría ayudar a los pacientes a evitar enfermedades graves.

## II. Autorización de uso de emergencia (Criterios de Inclusión):

La Administración de Drogas y Alimentos (FDA), por sus siglas en inglés, ha puesto la disposición PAXLOVID con un mecanismo de acceso de emergencia llamado Autorización de uso de emergencia (EUA). La EUA es respaldada por la declaración de la Secretaría de Salud y Servicios Humanos (Health and Human Service, HHS) de que existen circunstancias para justificar el uso de fármacos y productos biológicos durante la pandemia de COVID-19.

El tratamiento PAXLOVID está autorizado para tratar la enfermedad de COVID-19 para pacientes con síntomas leves a moderados, en adultos y niños [12 años de edad o más con un peso mínimo de 88 libras (40 kg)] con resultados positivos en las pruebas virales directas del SARS-CoV-2 y que tienen un alto riesgo de progresión a COVID-19 grave, incluida la hospitalización o la muerte. Al emitir una EUA en virtud de la emergencia de salud pública por el COVID-19, la FDA ha determinado, entre otras cosas, que en función de la cantidad total de evidencia científica disponible, incluidos datos de ensayos clínicos adecuados y bien controlados, si está disponible, es razonable creer que el producto puede ser eficaz para el diagnóstico, tratando, o prevenir la enfermedad por COVID-19, o alguna afección grave o potencialmente mortal causada por el COVID-19; que los beneficios conocidos y potenciales del producto, cuando se usan para diagnosticar, tratar, o prevenir dicha enfermedad o afección, superan los riesgos conocidos y potenciales de dicho producto; y que no hay un nivel adecuado, aprobado, y alternativas disponibles

### Limitacion De Autorizacion De Uso:

- PAXLOVID no está autorizado:
  - Para tratamiento de pacientes que requieren hospitalización debido enfermedad severa o grave por COVID-19.
  - Para profilaxis pre-exposición o post-exposición de COVID-19.
  - Para uso prolongado, es decir, un tiempo mayor a 5 días consecutivos.





Oficina del Principal Oficial Medico

- PAXLOVID solo puede ser recetado a pacientes evaluados por médicos y otro personal clínico autorizado por la ley del estado a prescribir drogas terapéuticas de la clase a la pertenece PAXLOVID.
- PAXLOVID está autorizado solo durante la duración de la declaración y mientras existan las circunstancias que justifiquen la autorización de uso de emergencia bajo la sección 564 (b)(1) del acta, 21 U.S.C. § 360bbb-3(b)(1), a menos que la autorización sea terminada o revocada antes de tiempo.

#### Justificación de uso de emergencia de medicamentos durante la Pandemia de COVID-19

Debido al brote de COVID-19, causado por el SARS-CoV-2, el Secretario de Servicios de Salud ha declarado que:

- Desde el 27 de enero de 2020, existe una emergencia de salud pública relacionada a COVID-19
- Existen circunstancias que justifican la autorización de uso de emergencia de medicamentos y productos biológicos durante la Pandemia de COVID-19 (Declarada en marzo 27 de 2020).

El EUA es una autorización de uso de emergencia de un producto sin aprobar o el uso no aprobado de un producto aprobado (Ej. Medicamento, producto biológico o equipo) en Estados Unidos bajo ciertas circunstancias incluyendo, pero no limitado, cuando el Secretario de Servicios de Salud declara que es una emergencia de salud pública que afecta la seguridad o salud nacional de los ciudadanos en Estados Unidos y que envuelve agentes, enfermedad o condición que puede ser atribuible a tal agente o agentes.

Los criterios para aprobar un EUA incluyen:

- El agente biológico puede causar varias enfermedades o condiciones peligrosas para la vida;
- Basado en la totalidad de evidencia científica (incluyendo data de estudios clínicos bien controlados o adecuados), es razonable creer:
- El producto puede ser efectivo al diagnosticar, tratar o prevenir las enfermedades peligrosas o serias
- Los beneficios conocidos y potenciales del producto supera los riesgos conocidos y potenciales del producto al considerar el material del agente biológico.
- Si no hay una alternativa adecuada y aprobada disponible del producto para el diagnóstico, prevención o peligro serio para tratar la condición o enfermedad.

### **III. Dosis y Administración**

#### Dosis del Antiviral PAXLOVID

PAXLOVID incluye tabletas de nirmatrelvir co-empacadas con píldoras de ritonavir. Ambas deben ser utilizadas a la misma vez.

- Dosis: 300 mg de Nirmatrelvir (dos tabletas de 150mg) con 100mg ritonavir (una tableta de 100mg)
  - Las tres tabletas se toman simultáneamente 2 veces al día por 5 días.



## Oficina del Principal Oficial Medico

- La orden médica debe especificar la dosis numérica de cada ingrediente activo del medicamento.
  - Ejemplo de orden médica:
    - PAXLOVID (300 mg Nirmatrelvir / 100 mg Ritonavir)
    - Sig. BID x 5 Days, PO
  - Ejemplo de orden médica para pacientes con enfermedad renal moderada:
    - PAXLOVID (150 mg Nirmatrelvir / 100 mg Ritonavir)
    - Sig. BID x 5 Days, PO

Ajuste de dosis para poblaciones específicas

- En pacientes con enfermedad renal moderada (GFR > 30 a 60 mL/min) se debe ajustar la dosis que se va a recetar. La recomendación es la siguiente:
  - 150 mg nirmatrelvir (una tableta de 150 mg) con 100 mg de ritonavir (una tableta de 100 mg), tomadas simultáneamente dos veces al día por 5 días.
- PAXLOVID no se recomienda para pacientes con enfermedad renal severa (GFR < 30 mL/min).
- PAXLOVID no se recomienda para pacientes con enfermedad hepática severa.

Administración del medicamento

- El tratamiento se debe iniciar lo más cercano posible al diagnóstico de COVID-19 y dentro de los primeros 5 días del comienzo de síntomas.
- Administrar oralmente con o sin comida.
- Se debe completar el curso de tratamiento, así como continuar el periodo de aislamiento establecido por las agencias de salud pública.
- Si un paciente pierde una dosis dentro de las primeras 8 horas en las que usualmente la toma, deberá recibirla lo más pronto posible y volver al régimen de dosificación normal. Si el paciente pierde una dosis por más de 8 horas, el paciente no debe tomar la dosis perdida y debe continuar con la próxima dosis de su régimen de tratamiento.
  - No se recomienda duplicar la dosis para compensar la dosis perdida.

**IV. Contraindicaciones**

- PAXLOVID está contraindicado para pacientes con hipersensibilidades a los ingredientes activos del antiviral.
- La coadministración con fármacos altamente dependientes del CYP3A pueden generar concentraciones elevadas del medicamento que se asocian con reacciones graves y/o potencialmente mortales.
  - Antagonista de los receptores adrenérgicos alfa 1: alfuzosina
  - Analgésicos: petidina, piroxicam, propoxifeno
  - Anti-angina: ranolazina
  - Antiarrítmico: amiodarona, dronedarona, flecainida, propafenona, quinidina
  - Anti-gota: colchicina
  - Antipsicóticos: lurasidona, pimozida, clozapina
  - Derivados del Ergot : dihidroergotamina, ergotamina, metilergonovina
  - Inhibidores de la HMG-CoA reductasa: lovastatina, simvastatina





Oficina del Principal Oficial Medico

- Inhibidor de la PDE5: sildenafil (Revatio®) cuando se usa para la hipertensión arterial pulmonar (HAP)
- Sedantes / hipnóticos: triazolam, midazolam oral
- Coadministración con inductores potentes del CYP3A pueden generar concentraciones reducidas de los fármacos nirmatrelvir y ritonavir en sangre. Esto puede asociarse a una pérdida potencial de la respuesta virológica y cierta resistencia al medicamento.
  - Medicamentos contra el cáncer: apalutamida
  - Anticonvulsivo: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína
  - Antimicobacterianos: rifampicina
  - Productos a base de hierbas: hierba de San Juan “St John's wort” (Hypericum perforatum)

### **V. Precauciones y Advertencias**

- La utilización concomitante de PAXLOVID y otras drogas podría provocar reacciones entre fármacos significativas. El profesional de la salud debe consultar estas interacciones antes de prescribir el medicamento.
- Hepatotoxicidad: el aumento de las enzimas hepáticas, ictericia y hepatitis clínica ha sido registrada en pacientes tratados con ritonavir.
- Resistencia a Drogas de HIV-1: la utilización de PAXLOVID puede aumentar el riesgo de desarrollar resistencia a los inhibidores de proteasa de HIV en pacientes no tratados o diagnosticados con HIV-1.

### **VI. Reacciones Adversas**

Las reacciones adversas de PAXLOVID fueron estudiadas en cohorte de 2,224 individuos sintomáticos que se encontraban a riesgo de desarrollar una enfermedad severa por COVID-19. Los efectos adversos reportados en el grupo de PAXLOVID vs el grupo control fueron disgeusia o alteración al gusto (6% y <1%, respectivamente), diarrea (3% y 2%, respectivamente), hipertensión (1% y <1%, respectivamente) y mialgias (1% y <1%, respectivamente).

### **Reporte de Efectos Adversos y Errores de Medicación**

El proveedor de salud que prescriba la medicación tiene la obligación de reportar todos los efectos adversos y errores de medicación potenciales relacionados con PAXLOVID en un periodo de 7 días utilizando la forma 3500 de la FDA. La FDA recomienda que esos reportes se realicen utilizando la forma 3500 y que incluya lo siguiente:

- Demografía del paciente y características de base (Identificación de paciente, edad, fecha de nacimiento, género, peso, etnicidad y raza).
- Una declaración de que PAXLOVID es usado para el COVID-19 bajo la autorización de uso de emergencia (EUA) describiendo el evento, problema o uso de producto/ error de medicación.
- Información de los efectos adversos o error de medicación (ej.: signos y síntomas, datos de laboratorios/análisis, complicaciones, tiempo de inicio de la medicación con



Oficina del Principal Oficial Medico

relación a la ocurrencia del evento, duración del evento, tratamientos requeridos para mitigar el evento, evidencia de que el evento mejoro o desapareció después de detener o reducir la dosis, evidencia de que el evento reapareció luego de la reintroducción del tratamiento, resultados clínicos.)

- Condiciones médicas preexistentes del paciente y uso de productos concomitantes.
- Información acerca del producto (ej: dosis, ruta de administración, NDC #)

Enviar los reportes eventos adversos y errores de medicación usando Forma 3500 a FDA MEDWATCH usando uno de los siguientes métodos:

- Completar y enviar el reporte en línea: [www.fda.gov/medwatch/report.htm](http://www.fda.gov/medwatch/report.htm)
- Completar y enviar la Forma FDA 3500 con postal pagada (<https://www.fda.gov/media/76299/download>) y enviarla a:
  - MedWatch, 5600 Fishers Lane. Rockville, MD 20852-9787
  - Fax a 1-800-FDA-0178
  - Llame a 1-800-1088 para solicitar una forma

Reporta los efectos adversos:

- Visite <https://www.pfizersafetyreporting.com>
- Fax: 1-866-635-8737
- Número de teléfono: 1-800-438-1985

*Profesionales de la salud tienen la responsabilidad mandataria a responder a cualquier pedido de información del FDA referente a reacciones adversas y errores de medicación asociadas a PAXLOVID.*

Reacciones adversas severas están definidas como:

- Eventos adverses severos o muerte;
- Una intervención sea médica o quirúrgica para prevenir muerte, hospitalización, evento que amenaza la vida, deshabilitad, o anomalidad congénita;
- Hospitalización existente o que puedan prolongarse.
- Anomalidad congénita/ anomalidad congénita al nacer.

## **VII. Interacciones con Medicamentos**

La coadministración de PAXLOVID puede alterar las concentraciones en plasma de otras drogas, así mismo, otros fármacos pueden alterar las concentraciones en plasma de PAXLOVID. Considere estas interacciones antes y durante la administración de la terapia.

*La Tabla 1. Presenta los medicamentos que causan interacciones entre fármacos que resultan clínicamente significativas.*





Oficina del Principal Oficial Medico

**Table 1: Established and Other Potentially Significant Drug Interactions**

<b>Drug Class</b>	<b>Drugs within Class</b>	<b>Effect on Concentration</b>	<b>Clinical Comments</b>
Alpha 1-adrenoreceptor antagonist	alfuzosin	↑ alfuzosin	Co-administration contraindicated due to potential hypotension [see <i>Contraindications (4)</i> ].
Analgesics	pethidine, piroxicam, propoxyphene	↑ pethidine ↑ piroxicam ↑ propoxyphene	Co-administration contraindicated due to potential for serious respiratory depression or hematologic abnormalities [see <i>Contraindications (4)</i> ].
Antianginal	ranolazine	↑ ranolazine	Co-administration contraindicated due to potential for serious and/or life-threatening reactions [see <i>Contraindications (4)</i> ].
Antiarrhythmics	amiodarone, dronedarone, flecainide, propafenone, quinidine	↑ antiarrhythmic	Co-administration contraindicated due to potential for cardiac arrhythmias [see <i>Contraindications (4)</i> ].
Antiarrhythmics	bepiridil, lidocaine (systemic)	↑ antiarrhythmic	Caution is warranted and therapeutic concentration monitoring is recommended for antiarrhythmics if available.
Anticancer drugs	apalutamide	↓ nirmatrelvir/ritonavir	Co-administration contraindicated due to potential loss of virologic response and possible resistance [see <i>Contraindications (4)</i> ].

(continuación)





Oficina del Principal Oficial Médico

**Table 1: Established and Other Potentially Significant Drug Interactions**

Drug Class	Drugs within Class	Effect on Concentration	Clinical Comments
Anticancer drugs	abemaciclib, ceritinib, dasatinib, encorafenib, ibrutinib, ivosidenib, neratinib, nilotinib, venetoclax, vinblastine, vincristine	↑ anticancer drug	Avoid co-administration of encorafenib or ivosidenib due to potential risk of serious adverse events such as QT interval prolongation. Avoid use of neratinib, venetoclax or ibrutinib.  Co-administration of vincristine and vinblastine may lead to significant hematologic or gastrointestinal side effects.  For further information, refer to individual product label for anticancer drug.
Anticoagulants	warfarin  rivaroxaban	↑↓ warfarin  ↑ rivaroxaban	Closely monitor INR if co-administration with warfarin is necessary.  Increased bleeding risk with rivaroxaban. Avoid concomitant use.
Anticonvulsants	carbamazepine <sup>a</sup> , phenobarbital, phenytoin	↓ nirmatrelvir/ritonavir ↑ carbamazepine ↓ phenobarbital ↓ phenytoin	Co-administration contraindicated due to potential loss of virologic response and possible resistance [see <i>Contraindications (4)</i> ].
Antidepressants	bupropion  trazodone	↓ bupropion and active metabolite hydroxy-bupropion  ↑ trazodone	Monitor for an adequate clinical response to bupropion.  Adverse reactions of nausea, dizziness, hypotension, and syncope have been observed following co-administration of trazodone and ritonavir. A lower dose of trazodone should be considered. Refer to trazodone product label for further information.
Antifungals	voriconazole,  ketoconazole, isavuconazonium sulfate, itraconazole <sup>a</sup>	↓ voriconazole  ↑ ketoconazole ↑ isavuconazonium sulfate ↑ itraconazole  ↑ nirmatrelvir/ritonavir	Avoid concomitant use of voriconazole.  Refer to ketoconazole, isavuconazonium sulfate, and itraconazole product labels for further information.

(continuación)



Oficina del Principal Oficial Médico

**Table 1: Established and Other Potentially Significant Drug Interactions**

Drug Class	Drugs within Class	Effect on Concentration	Clinical Comments
Anti-gout	colchicine	↑ colchicine	Co-administration contraindicated due to potential for serious and/or life-threatening reactions in patients with renal and/or hepatic impairment [see <i>Contraindications (4)</i> ].
Anti-HIV protease inhibitors	amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir	↑ protease inhibitor	For further information, refer to the respective protease inhibitors' prescribing information.  Patients on ritonavir- or cobicistat-containing HIV regimens should continue their treatment as indicated. Monitor for increased PAXLOVID or protease inhibitor adverse events with concomitant use of these protease inhibitors [see <i>Dosage and Administration (2.4)</i> ].
Anti-HIV	didanosine, delavirdine, efavirenz, maraviroc, nevirapine, raltegravir, zidovudine bictegravir/ emtricitabine/ tenofovir	↑ didanosine ↑ efavirenz ↑ maraviroc  ↓ raltegravir ↓ zidovudine  ↑ bictegravir ↔ emtricitabine ↑ tenofovir	For further information, refer to the respective anti-HIV drugs prescribing information.
Anti-infective	clarithromycin, erythromycin	↑ clarithromycin ↑ erythromycin	Refer to the respective prescribing information for anti-infective dose adjustment.
Antimycobacterial	rifampin	↓ nirmatrelvir/ritonavir	Co-administration contraindicated due to potential loss of virologic response and possible resistance. Alternate antimycobacterial drugs such as rifabutin should be considered [see <i>Contraindications (4)</i> ].
Antimycobacterial	bedaquiline  rifabutin	↑ bedaquiline  ↑ rifabutin	Refer to the bedaquiline product label for further information.  Refer to rifabutin product label for further information on rifabutin dose reduction.
Antipsychotics	lurasidone, pimozide, clozapine	↑ lurasidone ↑ pimozide ↑ clozapine	Co-administration contraindicated due to serious and/or life-threatening reactions such as cardiac arrhythmias [see <i>Contraindications (4)</i> ].

(continuación)



**Table 1: Established and Other Potentially Significant Drug Interactions**

<b>Drug Class</b>	<b>Drugs within Class</b>	<b>Effect on Concentration</b>	<b>Clinical Comments</b>
Antipsychotics	quetiapine	↑ quetiapine	If co-administration is necessary, reduce quetiapine dose and monitor for quetiapine-associated adverse reactions. Refer to the quetiapine prescribing information for recommendations.
Calcium channel blockers	amlodipine, diltiazem, felodipine, nicardipine, nifedipine	↑ calcium channel blocker	Caution is warranted and clinical monitoring of patients is recommended. A dose decrease may be needed for these drugs when co-administered with PAXLOVID.  If co-administered, refer to individual product label for calcium channel blocker for further information.
Cardiac glycosides	digoxin	↑ digoxin	Caution should be exercised when co-administering PAXLOVID with digoxin, with appropriate monitoring of serum digoxin levels.  Refer to the digoxin product label for further information.
Endothelin receptor Antagonists	bosentan	↑ bosentan	Discontinue use of bosentan at least 36 hours prior to initiation of PAXLOVID.  Refer to the bosentan product label for further information.
Ergot derivatives	dihydroergotamine, ergotamine, methylergonovine	↑ dihydroergotamine ↑ ergotamine ↑ methylergonovine	Co-administration contraindicated due to potential for acute ergot toxicity characterized by vasospasm and ischemia of the extremities and other tissues including the central nervous system [see <i>Contraindications (4)</i> ].

(continuación)





Oficina del Principal Oficial Medico

**Table 1: Established and Other Potentially Significant Drug Interactions**

Drug Class	Drugs within Class	Effect on Concentration	Clinical Comments
Hepatitis C direct acting antivirals	elbasvir/grazoprevir, glecaprevir/pibrentasvir  ombitasvir/paritaprevir /ritonavir and dasabuvir  sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir	↑ antiviral	Increased grazoprevir concentrations can result in ALT elevations.  It is not recommended to co-administer ritonavir with glecaprevir/pibrentasvir.  Refer to the ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir label for further information.  Refer to the sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir product label for further information.  Patients on ritonavir-containing HCV regimens should continue their treatment as indicated. Monitor for increased PAXLOVID or HCV drug adverse events with concomitant use [see <i>Dosage and Administration (2.4)</i> ].
Herbal products	St. John's Wort ( <i>hypericum perforatum</i> )	↓ nirmatrelvir/ritonavir	Co-administration contraindicated due to potential loss of virologic response and possible resistance [see <i>Contraindications (4)</i> ].
HMG-CoA reductase inhibitors	lovastatin, simvastatin	↑ lovastatin ↑ simvastatin	Co-administration contraindicated due to potential for myopathy including rhabdomyolysis [see <i>Contraindications (4)</i> ].  Discontinue use of lovastatin and simvastatin at least 12 hours prior to initiation of PAXLOVID.
HMG-CoA reductase inhibitors	atorvastatin, rosuvastatin	↑ atorvastatin ↑ rosuvastatin	Consider temporary discontinuation of atorvastatin and rosuvastatin during treatment with PAXLOVID.
Hormonal contraceptive	ethinyl estradiol	↓ ethinyl estradiol	An additional, non-hormonal method of contraception should be considered.

(continuación)



Oficina del Principal Oficial Medico

**Table 1: Established and Other Potentially Significant Drug Interactions**

Drug Class	Drugs within Class	Effect on Concentration	Clinical Comments
Immunosuppressants	cyclosporine, tacrolimus, sirolimus	↑ cyclosporine ↑ tacrolimus ↑ sirolimus	Therapeutic concentration monitoring is recommended for immunosuppressants.  Avoid use of PAXLOVID when close monitoring of immunosuppressant serum concentrations is not feasible.  Avoid concomitant use of sirolimus and PAXLOVID.  If co-administered, refer to individual product label for immunosuppressant for further information.
Long-acting beta-adrenoceptor agonist	salmeterol	↑ salmeterol	Co-administration is not recommended. The combination may result in increased risk of cardiovascular adverse events associated with salmeterol, including QT prolongation, palpitations, and sinus tachycardia.
Narcotic analgesics	fentanyl  methadone	↑ fentanyl  ↓ methadone	Careful monitoring of therapeutic and adverse effects (including potentially fatal respiratory depression) is recommended when fentanyl is concomitantly administered with PAXLOVID.  Monitor methadone-maintained patients closely for evidence of withdrawal effects and adjust the methadone dose accordingly.
PDE5 inhibitor	sildenafil (Revatio®) when used for pulmonary arterial hypertension	↑ sildenafil	Co-administration contraindicated due to the potential for sildenafil associated adverse events, including visual abnormalities hypotension, prolonged erection, and syncope [see Contraindications (4)].
Sedative/hypnotics	triazolam, oral midazolam	↑ triazolam ↑ midazolam	Co-administration contraindicated due to potential for extreme sedation and respiratory depression [see Contraindications (4)].

(continuación)





Oficina del Principal Oficial Medico

**Table 1: Established and Other Potentially Significant Drug Interactions**

Drug Class	Drugs within Class	Effect on Concentration	Clinical Comments
Sedative/hypnotics	midazolam (administered parenterally)	↑ midazolam	Co-administration of midazolam (parenteral) should be done in a setting which ensures close clinical monitoring and appropriate medical management in case of respiratory depression and/or prolonged sedation. Dosage reduction for midazolam should be considered, especially if more than a single dose of midazolam is administered. Refer to the midazolam product label for further information.
Systemic corticosteroids	betamethasone, budesonide, ciclesonide, dexamethasone, fluticasone, methylprednisolone, mometasone, prednisone, triamcinolone	↑ corticosteroid	Increased risk for Cushing's syndrome and adrenal suppression. Alternative corticosteroids including beclomethasone and prednisolone should be considered.

a. See Pharmacokinetics, Drug Interaction Studies Conducted with Nirmatrelvir and Ritonavir (12.3).

### **VIII. Uso en poblaciones específicas**

#### **Mujeres Embarazadas**

No existe información suficiente para evaluar los riesgos asociados a defectos mayores de nacimiento, abortos espontáneos o efectos adversos materno fetal. Los estudios observacionales publicados sobre el uso de ritonavir en mujeres embarazadas no han identificado un aumento en el riesgo de defectos de nacimiento importantes. Los estudios publicados con ritonavir son insuficientes para identificar un riesgo de aborto espontáneo asociado al fármaco. Sin embargo, si existen riesgos maternos y fetales asociados con COVID-19 no tratado durante el embarazo.

#### **Madres Lactantes**

No existe información sobre la presencia de nirmatrelvir en leche humana o animal, el efecto en el infante lactante o el efecto en la producción de leche. Un cambio transiente en el peso corporal se observó en animales lactando a sus crías y que recibían nirmatrelvir.

Información limitada sugiere que el ritonavir está presente en la leche humana. No hay información sobre el efecto del ritonavir en el infante lactante o en la producción de leche.

El desarrollo y los beneficios de salud de la lactancia deben considerarse, así como la necesidad clínica de la madre por el PAXLOVID y cualquier efecto adverso potencial al lactar al infante.





Oficina del Principal Oficial Medico

Contracepción

La utilización de Ritonavir puede reducir la eficacia de los contraceptivos hormonales combinados. Se debe orientar al paciente a identificar un método alternativo de contracepción mientras esté en el medicamento.

Uso Pediátrico

PAXLOVID no está autorizado para el uso de pacientes pediátricos menores de 12 años en adelante o que pesen menos de 40 kg (88 lbs). La seguridad y efectividad de PAXLOVID no se ha establecido en la población pediátrica.

Uso Geriátrico

Estudios clínicos de PAXLOVID incluyen sujetos de 65 años o más y su información contribuye al análisis de eficacia y seguridad del medicamento.

Insuficiencia Renal

La exposición sistémica de nirmatrelvir aumenta en pacientes con insuficiencia renal, esto podría provocar un aumento en la gravedad de su insuficiencia renal. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. En pacientes con insuficiencia renal moderada (eGFR  $\geq 30$  a  $< 60$  ml / min), reduzca la dosis de PAXLOVID a 150 mg de nirmatrelvir y 100 mg de ritonavir dos veces al día durante 5 días.

*Las recetas deben especificar la dosis numérica de cada ingrediente activo dentro de PAXLOVID.* Además, los proveedores deben asesorar a los pacientes sobre las instrucciones de dosificación renal.

PAXLOVID no se recomienda a pacientes con insuficiencia renal severa (GFR  $< 30$  ml / min basado en la fórmula CKD-EPI) hasta que se disponga de más datos; la dosis adecuada para pacientes con insuficiencia renal grave no se ha determinado.

Insuficiencia Hepática

No es necesario ajustar la dosis de PAXLOVID en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Sin embargo, no se dispone de datos farmacocinéticos o de seguridad, con respecto al uso de nirmatrelvir o ritonavir en sujetos con insuficiencia hepática grave, por lo tanto, no se recomienda el uso de PAXLOVID en pacientes con problemas hepáticos graves.

**IX. Sobredosis**

El tratamiento de sobredosis de PAXLOVID debe consistir en medidas de soporte general incluyendo el monitoreo de estado clínico del individuo. No hay un tratamiento específico para la sobredosis de PAXLOVID.

**X. Descripción sobre el mecanismo de acción**

PAXLOVID son tabletas de nirmatrelvir envasadas junto a tabletas de ritonavir. Nirmatrelvir es un inhibidor de la proteasa principal (MPRO) de virus de SARS-CoV-2, y ritonavir es un inhibidor de la proteasa del VIH-1 y un inhibidor de CYP3A.



#### Oficina del Principal Oficial Medico

- Nirmatrelvir es un inhibidor peptidomimético de la proteasa principal (MPRO) del SARS-CoV-2. La inhibición de SARS-CoV-2 MPRO lo vuelve incapaz de procesar precursores de poliproteínas, evitando la replicación viral.
- El ritonavir es un inhibidor de la proteasa del VIH-1 pero no está activo contra el MPRO del SARS-CoV-2. El ritonavir inhibe el metabolismo de nirmatrelvir mediado por CYP3A, lo que da lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de nirmatrelvir.

### **XI. Farmacología Clínica**

El ritonavir se administra con nirmatrelvir como potenciador farmacocinético, lo que genera como resultado una mayor concentración y una vida media más larga de nirmatrelvir. Esto apoya un régimen de administración de dos veces al día.

### **XII. Microbiología**

#### Actividad Antiviral

El nirmatrelvir mostró actividad antiviral contra la infección por SARS-CoV-2 con valores de mitad de la concentración máxima efectiva (CE50) igual a 62 nM y concentración máxima efectiva al 90% de 181 nM, después de 3 días de exposición al fármaco.

Nirmatrelvir tuvo una actividad antiviral en el cultivo celular similar entre los diferentes aislados del SARS-CoV-2 pertenecientes a las diferentes variables: Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2) y la variante Lambda (C.37). La variante Beta (B.1.351) fue la variante menos susceptible con una reducción de aproximadamente 3 veces en relación con el aislado.

### **XIII. Toxicología no Clínica**

#### Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

##### **Nirmatrelvir**

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con nirmatrelvir.

El nirmatrelvir resultó negativo para la actividad mutagénica o clastogénica en una batería de estudios in vitro y ensayos in vivo, incluido el ensayo de mutación inversa bacteriana de Ames con *S. typhimurium* y *E. coli*.

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano se encontró que no hubo efectos sobre la fertilidad, el rendimiento reproductivo o el desarrollo embrionario temprano.

##### **Ritonavir**

Se han realizado estudios de carcinogenicidad en ratones y ratas con ritonavir. No se observaron efectos cancerígenos. Además, se encontró que ritonavir era negativo para actividad mutagénica o clastogénica en una batería de estudios in vitro y ensayos in vivo. Ritonavir no produjo efectos sobre la fertilidad en ratas con exposiciones al fármaco de aproximadamente 2 (machos) y 4 (mujeres) veces mayor que la exposición en humanos a la dosis humana autorizada de PAXLOVID.





## Preguntas Frecuentes Relacionadas al Tratamiento Antiviral: PAXLOVID

### 1. ¿Qué es el COVID-19?

La enfermedad del COVID-19 es causada por un virus llamado coronavirus. Usted puede contagiarse con COVID-19 a través del contacto cercano con una persona que tenga la enfermedad. Su manifestación puede ser variable y puede ir desde síntomas muy leves (incluyendo algunos que no manifiestan síntomas) hasta síntomas severos que requieran hospitalización y que podrían ocasionar la muerte. Condiciones médicas severas y crónicas, como son: enfermedades cardíacas, enfermedades pulmonares y diabetes, entre otras, pueden poner en riesgo la salud del individuo y causar que la persona tenga que ser hospitalizada por COVID-19.

### 2. ¿Qué es el PAXLOVID?

PAXLOVID es un medicamento en fase de investigación utilizado para tratar pacientes con un resultado positivo a una prueba viral de SARS-CoV-2 (antígeno o de PCR) que presenten síntomas de leve a moderados. El tratamiento está aprobado con una autorización de uso de emergencia para el uso en adultos y niños de 12 años de edad en adelante con un peso de al menos 88 libras (40 kg) que tenga un alto riesgo de progreso a enfermedad grave, incluyendo hospitalización o muerte.

PAXLOVID son tabletas de nirmatrelvir envasadas junto a tabletas de ritonavir. Nirmatrelvir es un inhibidor de la proteasa principal (MPRO) del virus de SARS-CoV-2, y ritonavir es un inhibidor de la proteasa del VIH-1 y un inhibidor de CYP3A. Las proteasas son enzima que descompone las proteínas que al ser inhibidas ayudan a detener la propagación del virus en las células.

### 3. ¿Qué es una autorización de uso de emergencia (EUA, por sus siglas en inglés)?

Al emitir una autorización de uso de emergencia (EUA) en virtud de la emergencia de salud pública por el COVID-19, la FDA ha determinado, entre otras cosas, que en función de la cantidad total de evidencia científica disponible, incluyendo datos de ensayos clínicos adecuados y bien controlados, si está disponible, es razonable creer que el producto puede ser eficaz para el diagnóstico, tratando, o prevenir la enfermedad por COVID-19, o alguna afección grave o potencialmente mortal causada por el COVID-19; que los beneficios conocidos y potenciales del producto, cuando se usan para diagnosticar, tratar, o prevenir dicha enfermedad o afección, superan los riesgos conocidos y potenciales de dicho producto; y que no hay un nivel adecuado, aprobado, y alternativas disponibles.

### 4. ¿Qué autoriza esta EUA? ¿Cuáles son las limitaciones de la autorización?

El tratamiento PAXLOVID está autorizado para tratar la enfermedad de COVID-19 para pacientes con síntomas de leves a moderados, en adultos y niños [12 años de edad o más con un peso mínimo de 88 libras (40 kg)] con resultados positivos en las pruebas virales





Oficina del Principal Oficial Medico

(antígeno o PCR) directas del SARS-CoV-2 y que tienen un alto riesgo de progresión a COVID-19 grave, incluida la hospitalización o la muerte.

**PAXLOVID no está autorizado:**

- Para tratamiento de pacientes que requieren hospitalización debido a una enfermedad severa o grave por COVID-19.
- Para profilaxis pre-exposición o post-exposición de COVID-19.
- Para uso prolongado, es decir, un tiempo mayor a 5 días consecutivos.

**5. ¿Qué se considera un paciente de alto riesgo bajo las consideraciones del EUA?**

Refiérase a la página de los Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) para información sobre las condiciones de salud que pueden poner a un paciente en riesgo a progresar a una enfermedad por COVID-19 de leve a moderada.

Visite el siguiente enlace para más información: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>

**6. ¿Quién puede recetar PAXLOVID?**

PAXLOVID solo puede ser recetado a pacientes evaluados por médicos y otro personal clínico autorizado por la ley del estado a prescribir drogas terapéuticas de la clase a la pertenece PAXLOVID.

**7. ¿Cuáles son los posibles efectos secundarios más importantes de PAXLOVID?**

Las reacciones adversas más comúnmente reportadas son: disgeusia (alteración del gusto), diarrea, hipertensión y dolores musculares. Comuníquese con su proveedor de cuidado de salud si experimenta cualquier síntoma que le impida completar el curso de tratamiento.

Nirmatrelvir y ritonavir, que componen el PAXLOVID, también interactúan con otros medicamentos, que pueden conducir a reacciones adversas serias que pueden poner en riesgo la vida. Los pacientes deben mencionar al proveedor clínico si están tomando cualquier medicamento ya sea una prescripción médica, vitaminas, medicamentos que no requieren receta o productos naturales, antes de tomar el medicamento.

Se han registrado problemas hepáticos 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. Los pacientes deben hablar con su proveedor de atención médica si tienen antecedentes de problemas hepáticos.

PAXLOVID no está recomendado para pacientes con problemas renales graves y se necesita una dosis diferente para pacientes con problemas renales moderados. Los pacientes deben hablar con su proveedor de atención médica si tienen antecedentes de problemas renales.



Oficina del Principal Oficial Medico

Debido a que Nirmatrelovir se coadministra con Ritonavir, puede haber riesgo de que se desarrolle resistencia a los inhibidores de la proteasa del VIH en personas con infección por VIH-1 no controlada o no diagnosticada. Los pacientes con VIH que no están en tratamiento con una carga viral "indetectable" deben hablar con su proveedor de atención médica antes de tomar PAXLOVID.

Hay datos clínicos limitados disponibles para PAXLOVID. Efectos adversos serios e inesperados no reportados anteriormente pueden ocurrir con el uso de PAXLOVID.

**8. ¿PAXLOVID está aprobado por la FDA para prevenir o tratar el COVID-19?**

No. PAXLOVID no es una droga aprobada por el FDA para prevenir o tratar ninguna enfermedad, incluyendo el COVID-19. PAXLOVID es un fármaco en investigación.

**9. ¿Cuándo debe ser administrado al paciente?**

Los pacientes deben hablar con los proveedores de cuidado de salud para determinar si, basado en las circunstancias individuales, son elegibles para recibir el PAXLOVID. Debe ser iniciado tan pronto se realice el diagnóstico de COVID-19 y dentro de los primeros 5 días del comienzo de síntomas.

**10. ¿Se puede utilizar PAXLOVID en pacientes hospitalizados?**

Sí, PAXLOVID está autorizado para el tratamiento de pacientes hospitalizados con COVID-19 de leve a moderado, como los pacientes ingresados para el seguimiento de interacciones de medicamentos. PAXLOVID también está autorizado para pacientes hospitalizados por afecciones distintas de COVID-19, siempre que se cumplan los términos de la autorización. PAXLOVID también está autorizado para pacientes que requieran hospitalización debido a COVID-19 grave o crítico después de haber iniciado el tratamiento con PAXLOVID. Estos pacientes deben completar el curso completo de 5 días de tratamiento, según el criterio del proveedor de atención médica.

**11. ¿Hay información que demuestre el beneficio de PAXLOVID para el tratamiento de COVID-19 leve a moderado en ciertos pacientes?**

Sí. Los datos principales que respaldan este EUA para PAXLOVID provienen de EPIC-HR, un ensayo clínico aleatorizado, doblemente ciego y controlado con placebo que estudia a PAXLOVID para el tratamiento de adultos sintomáticos no hospitalizados con un diagnóstico de laboratorio confirmado de infección por SARS-CoV-2. Los pacientes eran adultos de 18 años o más con factores de riesgo que aumentarían la probabilidad de progresión a una enfermedad grave o tenían 60 años o más independientemente de las condiciones médicas crónicas preexistentes. Ninguno de los pacientes habían recibido la vacuna de COVID-19 y no habían estado previamente infectados con COVID-19.





Oficina del Principal Oficial Medico

La medida principal del ensayo clínico fue la proporción de personas que fueron hospitalizadas debido a COVID-19 o murieron por cualquier causa durante los 28 días de seguimiento. PAXLOVID redujo significativamente la proporción de personas con hospitalización relacionada con COVID-19 o muerte por cualquier causa en un 88% en comparación con placebo entre los pacientes tratados dentro de los cinco días posteriores al inicio de los síntomas y que no recibieron tratamiento con anticuerpos monoclonales. En este análisis, 1,039 pacientes habían recibido PAXLOVID y 1,046 de los pacientes habían recibido placebo y, entre estos pacientes, el 0.8% de los que recibieron PAXLOVID fueron hospitalizados o fallecieron durante 28 días de seguimiento en comparación con el 6% de los pacientes que recibieron placebo. De la gente que recibió PAXLOVID, no se registraron muertes en comparación con 12 muertes registradas en el grupo placebo.

**12. ¿Existen requisitos de reportes para los centros y proveedores de atención médica como parte de la EUA?**

Sí. Como parte de la EUA, la FDA exige a los proveedores de atención médica que receten PAXLOVID que informen todos los errores de medicación y los eventos adversos graves que estén potencialmente relacionados con PAXLOVID a través del programa *MedWatch Adverse Event Reporting* de la FDA ([MedWatch: The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program | FDA](#)). Los proveedores pueden completar y enviar el informe en línea; o descargar y completar el formulario para luego enviarlo por fax al 1-800-FDA-0178. Este requisito se describe en la hoja de datos de la EUA para proveedores de atención médica. Los formularios FDA MedWatch también deben proporcionarse a Pfizer.

Los centros y proveedores de atención médica deben reportar información terapéutica y datos de utilización según lo indique el Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU. Dicha información y datos deben comunicarse a través de HHS Protect, Teletracking o National Health Care Safety Network (NHSN), criterios establecidos tanto en adultos y niños de 12 años en adelante con riesgo a hospitalización o muerte a causa de COVID-19.

**13. La FDA ha emitido una serie de EUA, incluso para productos terapéuticos. Si las leyes estatales imponen requisitos diferentes o adicionales sobre el producto médico cubierto por una EUA, ¿esas leyes estatales tienen prioridad?**

Como se indica en la Guía de Autorización de Uso de Emergencia de Productos Médicos y Autoridades Relacionadas de la FDA, "La FDA cree que los términos y condiciones de un EUA emitido bajo la sección 564 prevalecen sobre las leyes estatales o locales, tanto los requisitos legislativos como los deberes del derecho consuetudinario, que imponen diferentes o requisitos adicionales sobre el producto médico para el cual se emitió el EUA en el contexto de la emergencia declarada bajo la sección 564." La guía explica la base de las opiniones de la FDA sobre este tema.



Oficina del Principal Oficial Medico

**14. ¿Los proveedores de atención médica pueden compartir electrónicamente la hoja de datos del paciente / cuidador?**

Según la autorización, Pfizer debe poner a disposición las hojas informativas autorizadas en su sitio web en: [www.COVID19oralRX.com](http://www.COVID19oralRX.com). Los centros de atención médica y los proveedores de atención médica deben asegurarse de que las hojas de datos estén disponibles para los pacientes, los padres y los cuidadores a través de los "medios apropiados" y que la entrega electrónica de la hoja de datos sea un medio apropiado.