

NIRMATRELVIR/RITONAVIR

Paxlovid®

MECANISMO DE ACCIÓN⁽¹⁾

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

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

INDICACIONES⁽¹⁾

Nirmatrelvir/ritonavir 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 condiciones de alto riesgo priorizadas al final del documento).

Se debe iniciar tratamiento **dentro de los 5 primeros días** desde el comienzo de los síntomas.



POSOLOGÍA⁽¹⁾

La presentación contiene dos tipos de comprimidos diferentes (ver presentación comercial). En cada dosis se deben tomar 3 comprimidos:

- **2 comprimidos, de color rosa, con 150 mg de nirmatrelvir**
- **1 comprimido, de color blanco con 100 mg ritonavir**

por vía oral **2 veces al día** (por la mañana y por la noche) **durante 5 días**. Para cada dosis, tome los 3 comprimidos al mismo tiempo.

No se pueden masticar, ni triturar y se pueden tomar con o sin alimentos.

Si el paciente **olvida una dosis** y está dentro de las 8 horas posteriores a la hora en que lo toma normalmente, debe tomarla lo antes posible y reanudar la pauta posológica normal. Si 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: requiere ajuste según tasa de filtrado glomerular (TFG)

TFG	Recomendaciones
>60 ml/min	No requiere ajuste de dosis
30-60 ml/min	150 mg nirmatrelvir (mitad de dosis)/ 100 mg ritonavir cada 12 horas ,5 días
<30 ml/min	No debe usarse

Insuficiencia hepática:

No es necesario ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A) o moderada (Child-Pugh Clase B). **No debe ser utilizado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C)**

No existen datos de utilización en mujeres embarazadas, lactantes ni en la población pediátrica, por lo que no debe usarse.

FARMACOCINÉTICA⁽¹⁾

El tiempo medio para alcanzar la concentración máxima de nirmatrelvir fue de 3 horas , frente a 3,98 para el ritonavir.

La media aritmética de la semivida de eliminación fue de 6,1 para ambos. La unión a proteínas del Nirmatrelvir es del 69% frente a 98-99% del ritonavir.

El nirmatrelvir se metaboliza principalmente por el CYP3A4. La administración junto al ritonavir inhibe el metabolismo del nirmatrelvir.

La principal vía de eliminación del nirmatrelvir administrado junto a ritonavir fue la excreción renal del medicamento intacto.

EFICACIA^(1,3)

Los datos de eficacia proceden del Estudio EPIC-HR (NCT04960202).

Diseño: fase II-III multicéntrico, aleatorizado 1:1, doble ciego, controlado con placebo.

Tratamiento: Nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg vs placebo oral cada 12 horas durante 5 días.

Criterios de inclusión: pacientes adultos con infección COVID-19 confirmada, no hospitalizados, con inicio de síntomas ≤ 5 días y al menos uno de los siguientes factores de riesgo: diabetes mellitus, sobrepeso (IMC>25), enfermedad pulmonar crónica (incluyendo asma), enfermedad renal, tabaquismo, pacientes inmunodeprimidos o en tratamiento con inmunosupresores, enfermedad cardiovascular, hipertensión, cáncer, enfermedad de células falciformes, enfermedad neurodegenerativa, >60 años sin comorbilidades.

Criterios exclusión: se excluyeron pacientes vacunados o con antecedentes de COVID-19, aunque el 51% tenía serología positiva. También se excluyeron pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, en hemodiálisis.o con enfermedad hepática: VHB o VHC, cirrosis biliar primaria, Child-Pugh B o C o fallo hepático agudo.

Población incluida en estudio: 1039 pacientes en el grupo del medicamento y 1046 en el grupo de placebo

Variable principal: hospitalización por COVID-19 o muerte por cualquier causa (hasta el día 28).

Resultados

	Paxlovid®	Placebo
Nº pacientes	1.039	1.046
Hospitalización por COVID-19 o muerte por cualquier causa en el día 28 (%)	8 (0,8%)	66 (6,3%)
Reducción absoluta del riesgo con respecto a placebo [IC95%]	-5,6% (-7,2% a -4,0%)	
NNT	18 (14 a 25)	
Mortalidad por cualquier causa (día 28)	0	12 (1,1%)

Limitaciones del estudio

NNT en pacientes con anticuerpos basales para COVID-19: 75 (41 a 435) vs 10 (8 a 14) en seronegativos.

Faltan datos sobre la actividad del antiviral frente a la variante ómicron, ya que el 98% de los pacientes presentaban la variante delta.

Edad media de la población: 44 años. Población > 60 años (16,1% grupo tratamiento y 21,4% grupo de placebo).

Se excluyó del análisis al 6,2% de los participantes porque recibieron o se esperaba que recibieran terapia con anticuerpos monoclonales frente a la COVID-19 en el momento de la aleatorización.

SEGURIDAD

Reacciones adversas⁽¹⁾

Las reacciones adversas más comunes notificadas durante el tratamiento con nirmatrelvir/ritonavir en el estudio fueron:

Clasificación por órganos y sistemas	Categoría de frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Disgeusia, cefalea
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea, vómitos

Contraindicaciones y precauciones⁽¹⁾

Menores de 18 años

Embarazada o planea embarazo

Periodo de lactancia

Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C)

TFG <30 ml/min

Enfermedad renal crónica terminal que precisa hemodiálisis

Problemas de deglución

Intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa

Medicamentos contraindicados con nirmatrelvir/ritonavir.

Interacciones con medicamentos, plantas medicinales, medicamentos sin receta médica o drogas de abuso

Interacciones⁽¹⁾

Presenta múltiples interacciones farmacológicas graves, está contraindicado con inductores potentes de CYP3A y con medicamentos cuyo aclaramiento dependa del CYP3A y cuyas concentraciones elevadas se asocien con reacciones graves. Se deben considerar las interacciones potenciales antes y durante el tratamiento.

La ficha técnica contiene un **listado exhaustivo con las interacciones más relevantes**, que deben consultarse en el momento de la prescripción.

Destacamos, por estar **contraindicado su uso**, la interacción de nirmatrelvir/ritonavir con los **siguientes medicamentos**:

- ♣ Antagonista del receptor adrenérgico Alpha1: 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.

Las interacciones serán revisadas por el farmacéutico durante el proceso de validación.

Si en algún momento es necesario suspender o ajustar dosis de algún medicamento a causa de las interacciones, éste podrá reintroducirse o reajustar dosis pasados 3 días de la última dosis de nirmatrelvir/ritonavir

CONCLUSIONES

1. **Nirmatrelvir/ritonavir es un nuevo medicamento para el tratamiento del covid en adultos que no requieren aporte de oxígeno suplementario y que tienen un riesgo alto de progresar a COVID-19 grave.**
2. **Debe iniciarse el tratamiento en los 5 primeros días tras el inicio de los síntomas.**
3. **Se administran 2 comprimidos de nirmatrelvir y un comprimido de ritonavir cada 12 horas durante 5 días.**
4. **Dado su perfil de interacciones y condiciones de uso requiere validación de un farmacéutico previa a su dispensación.**
5. **Al ser un medicamento nuevo está sometido a especial vigilancia y se debe notificar cualquier sospecha de reacción adversa al Centro de Farmacovigilancia.**

PRESENTACIÓN COMERCIAL Paxlovid®

Envase con 30 comprimidos diferentes:

- 20 comprimidos color rosa con 150 mg nirmatrelvir
- 10 comprimidos color blanco con 100 mg ritonavir

Receta médica. Medicamento sujeto a dispensación controlada. Financiado sin aportación

BIBLIOGRAFÍA

1. [Ficha técnica Paxlovid®](#) Agencia Española del medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS).
2. [Criterios para valorar la administración de las nuevas alternativas terapéuticas antivirales frente a la infección por SARS-CoV-2.](#) AEMPS.
3. [BITn: Paxlovid](#)

♦ La información que se presenta es la disponible actualmente, siendo susceptible de futuras modificaciones en función de los avances científicos que se produzcan.

Comité Editorial: SERVICIO CÁNTABRO DE SALUD

ISSN: 1576-8287 Dep. Legal: SA 166-2000

<https://www.scsalud.es/farmacia>

Autores: Domínguez Urbistondo G*, Casado Casuso S*, Borrego Izquierdo Y*, Prieto Sanchez R*, Gonzalez Ruiz M**

*Farmacéuticas Especialistas de Área de Atención Primaria. **Farmacólogo clínico de Atención Primaria

CONDICIONES DE ALTO RIESGO PRIORIZADAS EN ADULTOS

1. **Personas inmunocomprometidas y con otras condiciones de alto riesgo, independientemente del estado de vacunación:**

- Receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos o CAR-T, en los dos años tras el trasplante/tratamiento, en tratamiento inmunosupresor o que tengan EICH independientemente del tiempo desde el TPH.
- Receptores de trasplante de órgano sólido (menos de dos años o con tratamiento inmunosupresor para eventos de rechazo).
- Tratamiento sustitutivo renal (hemodiálisis y diálisis peritoneal).
- Inmunodeficiencias primarias: combinadas y de células B en las que se haya demostrado ausencia de respuesta vacunal.
- Tratamiento activo con quimioterapia mielotóxica para enfermedades oncológicas o hematológicas. Se excluye el uso de hormonoterapia, inhibidores de checkpoint inmunes u otros tratamientos que no condicionan aumento en el riesgo de infección (por ejemplo, anticuerpos monoclonales antidiarrea no mielotóxicos).
- Pacientes con tratamientos onco-hematológicos no citotóxicos con neutropenia (< 500 neutrófilos/mcL) o linfopenia (< 1000 linfocitos/mcL) en el momento de la infección.
- Infección por VIH con ≤ 200 cel/ml (analítica en los últimos 6 meses).
- Fibrosis quística.
- Síndrome de Down con 40 o más años de edad (nacidos en 1981 o antes).
- Tratamiento inmunosupresor con corticoides orales a altas dosis o durante tiempo prolongado y ciertos inmunomoduladores no biológicos:
 - Tratamiento con corticoides orales a altas dosis de manera continuada (equivalente a ≥ 20 mg/día de prednisolona durante 10 o más días consecutivos en los treinta días previos).
 - Tratamiento prolongado con corticoides orales a dosis moderadas (equivalente a ≥ 10 mg/día de prednisolona durante más de cuatro semanas consecutivas en los treinta días previos).
 - Altas dosis de corticoides orales (equivalente a > 40 mg/día de prednisolona durante más de una semana) por cualquier motivo en los treinta días previos.
 - Tratamiento en los tres meses anteriores con alguno de los siguientes fármacos inmunomoduladores no biológicos: metotrexato (> 20 mg/semana ó > 15 mg/m²/sem, oral o subcutáneo), leflunomida, 6-mercaptopurina ($> 1,5$ mg/kg/día) o azatioprina (> 3 mg/kg/día), ciclosporina, micofenolato, tacrolimus (formas orales), sirolimus y everolimus en los tres meses previos.
- Tratamiento inmunosupresor con inmunomoduladores biológicos: personas que han recibido en los tres meses anteriores (seis meses en caso de anti CD20) terapia específica con alguno de los fármacos de los siguientes grupos: Anticuerpos monoclonales anti CD20, Inhibidores de la proliferación de células B, Proteínas de fusión supresoras de linfocitos T, Inhibidores de la interleukina 1 (IL-1), Anticuerpos monoclonales anti-CD52, Moduladores del receptor de la esfingosina-1-fosfato, Inhibidores de la proteinquinasa, Inhibidores de la familia janus quinasa (JAK).

2. **Personas no vacunadas* con > 80 años.**

3. **Personas vacunadas con > 65 años (independientemente del estado de vacunación) y con al menos un factor de riesgo para progresión**.**

* **Personas no vacunadas:** Se consideran aquellas personas que no han recibido la pauta de vacunación completa (incluidas las dosis de recuerdo) y no han padecido la enfermedad en los 3 últimos meses.

** Factores de riesgo de progresión:

- **Enfermedad renal crónica:** pacientes con estadios de enfermedad renal crónica 3b, 4 ó 5 (TFG $< a$ 45 ml/min).
- **Enfermedad hepática crónica:** pacientes con una clasificación en la escala de Child-Pugh para gravedad de la enfermedad hepática de clase B o C (enfermedad hepática descompensada).
- **Enfermedad neurológica crónica** (Esclerosis múltiple, ELA, miastenia gravis o enfermedad de Huntington).
- **Enfermedades cardiovasculares,** definidas como antecedentes de cualquiera de los siguientes: infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (ACV), accidente isquémico transitorio (AIR), insuficiencia cardíaca, angina de pecho con nitroglicerina prescrita, injertos de revascularización coronaria, intervención coronaria percutánea, endarterectomía carotídea y derivación aórtica.
- **Enfermedad pulmonar crónica** (EPOC de alto riesgo (FEV1 postbroncodilatación $< 50\%$ o disnea (mMRC) de 2-4 o 2 o más exacerbaciones en el último año o 1 ingreso); asma con requerimiento de tratamiento diario).
- **Diabetes con afectación de órgano diana.**
- **Obesidad** (IMC ≥ 35).