



NIRMATRELVIR Y RITONAVIR PARA EL TRATAMIENTO DE LA COVID-19

INFORMACIÓN PARA PROFESIONALES DE LA SALUD



Organización de las Naciones
Unidas para la Alimentación
y la Agricultura



Organización Mundial
de Sanidad Animal
Fundada como OIE



In partnership with
Canada

Índice

02	Descripción	05	Advertencias y precauciones especiales	08	Actividad antiviral
02	Mecanismo de acción	06	Dosis	08	Toxicidad pre clínica
03	Indicaciones	07	Ajuste de dosis	08	Farmacovigilancia
03	Limitaciones de uso	07	Presentación	09	Referencias
04	Duración del tratamiento	07	Interacciones medicamentosas	10	Anexo 1. Fármacos altamente dependientes de la enzima CYP3A
04	Reacciones adversas	08	Conservación	11	Anexo 2. Fármacos inductores potentes de la enzima CYP3A
04	Contra indicaciones	08	Eficacia	12	Anexo 3. PRINCIPALES INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS ESTABLECIDAS Y OTRAS POTENCIALMENTE SIGNIFICATIVAS

Esta publicación es una recopilación bibliográfica de la información y las recomendaciones de uso de la combinación de nirmatrelvir y ritonavir para el tratamiento de la COVID-19.

Descripción

Es un tratamiento a base de nirmatrelvir y ritonavir. Se trata de dos medicamentos antivirales de uso oral domiciliario que se distribuyen en un solo empaque (nombre comercial, Paxlovid™) y que han obtenido de varias autoridades regulatorias en el ámbito internacional (véanse las referencias) la autorización de uso de emergencia para el tratamiento de la COVID-19 no grave ni crítica en pacientes con alto riesgo de hospitalización (1, 2, 3, 4, 5, 6).

La combinación de nirmatrelvir con ritonavir es una opción terapéutica superior a otras, pues puede ser más eficaz para prevenir la hospitalización por la COVID-19 y tiene menor riesgo que el molnupiravir. Además, es de más fácil administración que el remdesivir intravenoso y los anticuerpos (1).

Los profesionales de la salud deben conocer los beneficios potenciales y los riesgos del uso del tratamiento de nirmatrelvir con ritonavir, **particularmente las interacciones farmacológicas potenciales**, y fomentar la notificación al sistema nacional de farmacovigilancia de cualquier sospecha de reacción adversa a estos medicamentos.

La combinación de nirmatrelvir con ritonavir no se debe utilizar como sustituto de la vacunación contra la COVID-19 ni como tratamiento preventivo contra la infección por el SARS-CoV-2.

Mecanismo de acción

El nirmatrelvir es un inhibidor peptidomimético de la proteasa principal (Mpro) del SARS-CoV-2 que ocasiona incapacidad de procesar los precursores de las poliproteínas, por lo que impide la replicación del virus (4).

Por su parte, el ritonavir, como potenciador farmacocinético, inhibe el metabolismo del nirmatrelvir mediado por la enzima CYP3A, lo que hace que aumente la concentración plasmática de nirmatrelvir (4, 5).

Indicaciones

La combinación de nirmatrelvir con ritonavir está indicada para el tratamiento de la COVID-19 de leve a moderada en individuos con prueba positiva confirmatoria de COVID-19 que tengan un alto riesgo de progresión a grave o crítica y de hospitalización (1, 2, 3, 4, 5, 6).

Por no contar con evidencia sobre su eficacia y seguridad, no se recomienda el uso de nirmatrelvir con ritonavir en menores de 18 años ni en personas con COVID-19 embarazadas o en periodo de lactancia. Tampoco se recomienda en pacientes que reciban medicamentos con los que el nirmatrelvir o el ritonavir pueden presentar interacciones potencialmente peligrosas (1).

El tratamiento de nirmatrelvir con ritonavir no se debe utilizar en pacientes cuyo riesgo de hospitalización por COVID-19 sea bajo, ya que se ha observado que los beneficios son insignificantes (1).

El tratamiento con nirmatrelvir y ritonavir debe comenzarse tan pronto como sea posible tras el diagnóstico de la COVID-19, idealmente dentro de los 5 días del inicio de los síntomas (1, 2, 3).

Se desaconseja la combinación de terapias antivirales por no contar con evidencia sobre su utilización (1).

Las personas con **mayor riesgo de hospitalización o muerte por COVID-19 son los siguientes** (7):

- Personas inmunodeprimidas, en las que se prevé una menor respuesta inmunitaria a la vacuna contra la COVID-19 o contra la infección por el SARS-CoV-2 independientemente del estado de la vacunación.
- Personas no vacunadas de 75 años o más, o de 65 años o más con factores de riesgo clínico (presencia de dos o más comorbilidades: hipertensión, obesidad [índice de masa corporal > 30], diabetes, enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad renal crónica, enfermedad hepática crónica, enfermedad cerebrovascular, trombocitopenia, ser fumador activo y cáncer).

Antes de prescribir el tratamiento de nirmatrelvir con ritonavir, el personal de salud debe revisar detenidamente los medicamentos concomitantes que recibe el paciente, incluidos los medicamentos de venta libre y los suplementos a base de hierbas, para evaluar las posibles interacciones farmacológicas (véase más información en los apartados “Contraindicaciones” e “Interacciones medicamentosas” y en los anexos).

Limitaciones de uso

El tratamiento de nirmatrelvir con ritonavir no debe utilizarse en (3):

- Pacientes con infección grave o crítica por la COVID-19.
- Pacientes con síntomas durante más de 5 días.
- Durante más de 5 días consecutivos.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento con nirmatrelvir y ritonavir es de 5 días seguidos (1). Se debe indicar a los pacientes que no interrumpan el curso del tratamiento hasta completarlo, ni siquiera si el paciente requiere hospitalización por COVID-19 grave o crítica después de comenzar el tratamiento (5).

Reacciones adversas

Las reacciones adversas más comunes notificadas durante el tratamiento de nirmatrelvir con ritonavir fueron disgeusia (5,6%), diarrea (3,1%), cefalea (1,4%) y vómitos (1,1%) (5).

Hay que informar al paciente de que debe consultar de inmediato a su médico si presenta alguno de los siguientes signos y síntomas de problemas hepáticos: pérdida del apetito, ictericia de piel y mucosas, coluria, hipocolia y prurito, dolor abdominal (3).

Contraindicaciones

- El tratamiento de nirmatrelvir con ritonavir está contraindicado en pacientes con (1, 2, 3, 4, 5, 8):
 - Antecedentes de reacciones de hipersensibilidad al nirmatrelvir, al ritonavir o a otros ingredientes en la fórmula del medicamento clínicamente significativas; por ejemplo, necrólisis epidérmica tóxica o síndrome de Stevens-Johnson.
 - Insuficiencia hepática grave.
 - Insuficiencia renal grave.
- Esta contraindicada la administración concomitante de la combinación de nirmatrelvir y ritonavir con fármacos de estas clases (1, 2, 3, 4, 5):
 - Altamente dependientes de la enzima CYP3A para su eliminación y para los cuales la concentración elevada se asocia con reacciones graves y/ potencialmente mortales. En el **cuadro A1** se indican ejemplos de este tipo de fármacos.
 - Inductores potentes de la enzima CYP3A, ya que la concentración plasmática reducida de nirmatrelvir o de ritonavir puede asociarse con pérdida de la respuesta virológica y con resistencia a ellos. En el **cuadro A2** se indican ejemplos de este tipo de fármacos.
 - No se puede comenzar el tratamiento con nirmatrelvir y ritonavir inmediatamente después de la interrupción del tratamiento con medicamentos inductores de la enzima CYP3A; el motivo es el retraso en la compensación del efecto del inductor de la enzima CYP3A recién interrumpida (5).

Advertencias y precauciones especiales



Pacientes pediátricos

- La eficacia y la seguridad del tratamiento de nirmatrelvir con ritonavir en menores de 18 años no ha sido establecida (1, 2, 4, 5).

La autorización de uso de emergencia del tratamiento de nirmatrelvir con ritonavir en Estados Unidos indica su uso en el tratamiento de pacientes pediátricos de 12 años y mayores que pesen al menos 40 kg, con COVID19 leve a moderada con alto riesgo de progresión a COVID19 grave, incluida la hospitalización o la muerte (3).

Embarazo

- No se dispone de información sobre la seguridad del tratamiento de nirmatrelvir con ritonavir durante el embarazo, por lo cual no se recomienda su uso (1, 2, 3, 4, 5). De ser necesario, se deberán considerar los beneficios y los riesgos del tratamiento con nirmatrelvir y ritonavir durante el embarazo (3).



Lactancia

- No se dispone de información sobre la seguridad del tratamiento de nirmatrelvir con ritonavir durante la lactancia, por lo cual, no se recomienda amamantar durante el tratamiento y hasta 7 días después de la última dosis (1, 2, 3, 4, 5).

Los escasos datos publicados hasta la fecha indican que el ritonavir está presente en la leche materna. No hay información sobre su efecto, por lo que no se puede excluir que haya riesgo para el lactante (4).



Personas con aparato reproductor femenino

- No se dispone de información sobre el riesgo de concebir cuando se está tomando nirmatrelvir y ritonavir. Las personas con aparato reproductor femenino deben o bien abstenerse de tener relaciones sexuales, o bien utilizar métodos anticonceptivos confiables durante el tratamiento y durante los 7 días siguientes a la última dosis del tratamiento de nirmatrelvir con ritonavir (1, 2, 3, 4, 5).

El ritonavir puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales combinados; por ello se debe advertir a quienes utilizan este tipo de anticonceptivos que o bien usen un método alternativo efectivo, o bien añadan un método de barrera durante el tratamiento con nirmatrelvir y ritonavir hasta un ciclo menstrual después de suspender dicho tratamiento (2, 3, 4, 5, 8).

Efectos en las pruebas de laboratorio

- El ritonavir se ha asociado con alteraciones de la concentración de colesterol, triglicéridos, aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), gamma-glutamil transpeptidasa (GGT), creatinfosfocinasa (CPK) y ácido úrico (4).

Riesgo de reacciones adversas graves por interacción con otros medicamentos

- La administración del tratamiento de nirmatrelvir y ritonavir con otros medicamentos puede resultar en una interacción farmacológica potencialmente significativa y producir reacciones adversas graves potencialmente mortales (2, 3, 4, 5).
- En cualquier paciente para quien se considere el uso del tratamiento de nirmatrelvir con ritonavir, se deben evaluar cuidadosamente las interacciones farmacológicas potenciales.

En el cuadro A3 se indican las principales interacciones del tratamiento de nirmatrelvir con ritonavir. Se recomienda, además, consultar el verificador de interacción de medicamentos Liverpool COVID-19 (9).

Hepatotoxicidad

- Se ha observado elevación de las transaminasas hepáticas, hepatitis clínica e ictericia en pacientes que toman ritonavir. Por lo tanto, se debe tener precaución al administrar la combinación de nirmatrelvir con ritonavir a pacientes con enfermedades hepáticas preexistentes, anomalías de las enzimas hepáticas o hepatitis (3, 4, 5).

Resistencia a los medicamentos contra el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH1)

- Como el nirmatrelvir se coadministra con dosis bajas de ritonavir, existe el riesgo de desarrollar resistencia a los inhibidores de la proteasa del VIH en personas con infección por el VIH1 no controlada o no diagnosticada (3, 4, 5).

Reacciones alérgicas e hipersensibilidad

- Se han registrado estas reacciones con el uso de la combinación de nirmatrelvir con ritonavir. Si se produce una reacción de hipersensibilidad significativa o anafilaxia, hay que suspender inmediatamente el tratamiento y suministrar los medicamentos y la atención de apoyo requeridos.



Dosis

- La dosis recomendada es de 300 mg de nirmatrelvir (dos comprimidos de 150 mg) y 100 mg de ritonavir (un comprimido de 100 mg), tomados juntos por vía oral cada 12 horas, con o sin alimentos, durante 5 días. Las tabletas se deben tragar enteras, sin masticar ni partir ni triturar (1, 2, 3, 4, 5).

- Las dosis de nirmatrelvir y de ritonavir se deben tomar simultáneamente para lograr el valor plasmático de nirmatrelvir que permita obtener el efecto antiviral esperado (4).
- En caso de **olvidar una dosis** dentro de las 8 horas posteriores a la hora habitual, el paciente debe tomar la dosis olvidada lo antes posible y la siguiente en el horario acostumbrado. Si han pasado más de 8 horas, no debe tomar la dosis olvidada y tiene que esperar a la hora correspondiente de la dosis siguiente. No se debe tomar una dosis doble para compensar la dosis olvidada (5).

Ajuste de dosis

- **Insuficiencia renal** (2, 3, 4, 5)
 - **Leve (tasa de filtración glomerular estimada (eGFR, por sus siglas en inglés): ≥ 60 a < 90 ml/min).** No es necesario ajustar la dosis del tratamiento de nirmatrelvir con ritonavir.
 - **Moderada (eGFR ≥ 30 a < 60 ml/min).** La dosis debe reducirse a 150 mg de nirmatrelvir y 100 mg de ritonavir, tomados juntos por vía oral cada 12 horas durante 5 días para evitar que aumente la toxicidad.
 - **Grave (eGFR < 30 ml/min).** Está contraindicado su uso hasta que se disponga de datos sobre la dosis adecuada.
- **Daño hepático**
 - **Leve a moderado.** No se requiere ajuste de dosis del tratamiento de nirmatrelvir con ritonavir.
 - **Grave.** No hay datos farmacocinéticos o de seguridad disponibles en personas con insuficiencia hepática grave, por lo cual el tratamiento está contraindicado.
- **Pacientes de edad avanzada.** No se recomienda ajustar la dosis.
- **Pacientes con VIH-1:** no se requiere ajustar la dosis de los medicamentos contra la infección por el VIH-1 a excepción del maraviroc. Es importante, el seguimiento del médico para controlar los efectos secundarios (8).

Presentación

La combinación de nirmatrelvir y ritonavir se distribuye en un solo empaque, que contiene comprimidos recubiertos de 150 mg de nirmatrelvir y comprimidos recubiertos de 100 mg de ritonavir.



Interacciones medicamentosas

El tratamiento de nirmatrelvir con ritonavir tienen interacciones farmacológicas significativas, principalmente debido al ritonavir; por lo cual hay que revisar detenidamente los medicamentos concomitantes que recibe el paciente. En el **cuadro A3** se indican los principales fármacos con los que se presentan interacciones medicamentosas y las precauciones que hay

que seguir. Se recomienda, además, utilizar el verificador de interacciones de medicamentos COVID-19 de la Universidad de Liverpool, que está disponible en <https://www.covid19-druginteractions.org/checker>.

Los pacientes que reciben medicamentos contra el VIH o del virus de la hepatitis C (VHC) a base de ritonavir o cobicistat deben continuar con el tratamiento indicado (3, 4).

Conservación

Hay que almacenar el nirmatrelvir y el ritonavir en su empaque original, a temperatura entre 20 °C y 25 °C (68 °F a 77 °F), lejos de la humedad, el calor o la luz del sol. No se debe refrigerar ni congelar (3, 4, 5). Están permitidas las variaciones en la temperatura de conservación entre 15 °C y 30 °C (59 °F a 86 °C) (3).

Eficacia

La eficacia del tratamiento de nirmatrelvir con ritonavir se determinó en el análisis intermedio y en el análisis final del ensayo clínico EPIC-HR, que es un estudio de fase 2/3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en el cual participaron 3078 personas adultas sintomáticas no hospitalizadas con diagnóstico confirmado por laboratorio de infección por el SARS-CoV-2 y riesgo de evolucionar a enfermedad grave o crítica (5).

Los resultados de este estudio indicaron que el tratamiento de nirmatrelvir con ritonavir en los grupos de alto riesgo de hospitalización (riesgo superior a 10%) reduce el riesgo en 85%, lo que significa, 84 hospitalizaciones menos por cada 1000 pacientes (1).

Actividad antiviral

En ensayos in vitro con células NHBE diferenciadas, que son una línea celular epitelial alveolar de pulmón humano, el nirmatrelvir tuvo actividad antiviral después de 3 días de exposición a él frente a aislados del SARS-CoV-2 pertenecientes a las variantes preocupantes alfa (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 que demostró menor susceptibilidad (5).

Toxicidad preclínica

No se han hecho estudios preclínicos de seguridad y de toxicidad combinada. Los datos disponibles corresponden a la evaluación no clínica de cada principio activo individualmente (4, 5).

Farmacovigilancia

El tratamiento de nirmatrelvir con ritonavir es un medicamento autorizado provisionalmente que no cuenta con datos posautorización relevantes, por lo cual, su uso debe ir acompañado de farmacovigilancia activa (1).

El personal de salud debe documentar todas las sospechas de reacciones adversas que se presenten en los pacientes tratados y notificarlas al sistema nacional de farmacovigilancia (1, 7).

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. WHO Living guideline: Drugs to prevent COVID-19. 2022. Ginebra: OMS; 2021 [consultado el 27 de septiembre del 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.5>.
2. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Package leaflet: Information for the patient. Paxlovid 150 mg/100 mg film-coated tablets. PF-07321332/ritonavir. Londres: MHRA; 2022 [consultado el 27 de septiembre del 2022]. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1073577/Paxlovid_-_PIL.pdf.
3. Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos de América. Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization for Paxlovid. Silver Spring: FDA; 2022 [consultado el 27 de septiembre del 2022]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/155050/download>.
4. Therapeutic Goods Administration. Australian product Information –Paxlovid™ (nirmatrelvir/ritonavir tablets). Canberra: TGA; 2022 [consultado el 27 de septiembre del 2022]. Disponible en: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/paxlovid-pi.pdf>.
5. Agencia Europea del Medicamento. EPAR Paxlovid. Anexo I. Summary of product characteristics. Ámsterdam: EMA; 2022 [consultado el 27 de septiembre del 2022]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/paxlovid-epar-product-information_en.pdf.
6. Therapeutic Goods Administration. Drug-guideline-use-of-nirmatrelvir-and-ritonavir-tablets-for-COVID-19. Canberra: TGA; 2022 [consultado el 27 de septiembre del 2022]. Disponible en: https://www.cec.health.nsw.gov.au/__data/assets/pdf_file/0007/702817/Drug-guideline-use-of-nirmatrelvir-and-ritonavir-tablets-for-COVID-19.PDF.
7. Organización Panamericana de la Salud. Consideraciones sobre el uso de antivirales, anticuerpos monoclonales y otras intervenciones para el manejo de pacientes con COVID-19 en América Latina y el Caribe. Washington, DC: OPS; 2022 [consultado el 27 de septiembre del 2022]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/55799>.
8. Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos de América. PAXLOVID Patient Eligibility Screening Checklist Tool for Prescribers. Silver Spring: FDA; 2022 [consultado el 27 de septiembre del 2022]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/158165/download>.
9. University of Liverpool, the Drug Interaction Group (RU). COVID-19 Drug interactions. Liverpool: University of Liverpool; 2022 [consultado el 27 de septiembre del 2022]. Disponible en <https://www.covid19-druginteractions.org/checker>.

Anexo 1. Fármacos altamente dependientes de la enzima CYP3A

Está contraindicada la administración concomitante del tratamiento de nirmatrelvir y ritonavir con fármacos altamente dependientes de la enzima CYP3A para su eliminación y para los cuales la concentración elevada de los fármacos se asocia con reacciones graves o potencialmente mortales.

En el cuadro A1 se describen los principales fármacos altamente dependientes de la enzima CYP3A.¹ Si un fármaco no aparece en el cuadro, se recomienda utilizar el verificador de interacciones de medicamentos COVID-19 de la Universidad de Liverpool, que está disponible en <https://www.covid19-druginteractions.org/checker>.

Cuadro A1. Principales fármacos altamente dependientes de la enzima CYP3A para su eliminación

Clase	Fármaco metabolizado por CYP3A/ Efecto en la concentración	Relevancia clínica
Agentes cardiovasculares	eplerenona ivabradina	Coadministración contraindicada porque puede ocasionar efectos adversos graves.
Agentes contra la hiperplasia prostática benigna	silodosin	Contraindicada por el riesgo de ocasionar hipotensión postural.
Analgésicos	petidina propoxifeno (dextro)	Potencial de depresión respiratoria grave o anomalías hematológicas.
Antagonistas receptores α -1- adrenérgicos	alfuzosina tamsulosina	Coadministración contraindicada por el riesgo de ocasionar hipotensión.
Antagonistas de los receptores de mineralocorticoides	finerenona	Riesgo de ocasionar efectos adversos graves entre ellos, hipercalemia, hipotensión e hiponatremia.
Agonista del receptor de serotonina 1A / antagonista del receptor de serotonina 2A	flibanserina	Efectos adversos graves potenciales, entre ellos, hipotensión, síncope y depresión del sistema nervioso central.
Antagonistas opioides	naloxegol	Riesgo de ocasionar síndrome de abstinencia a los opioides.
Antagonistas de los receptores de vasopresina	tolvaptan	Riesgo de deshidratación, hipovolemia e hipercalemia.
Antianginosos	ranolazina	Reacciones graves potenciales o que amenazan la vida.
Antiarrítmicos	amiodarona dronedarona flecainida propafenona quinidina	Arritmias cardíacas potenciales
Antigotoso	colchicina	Potenciales reacciones graves o mortales en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

¹ Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Package leaflet: Information for the patient. Paxlovid 150 mg/100 mg film-coated tablets. PF-07321332/ritonavir. Londres: MHRA; 2022 [consultado el 27 de septiembre del 2022]. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1045768/Reg_PIL_PX_2_0_GB.pdf; Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos de América. Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization for Paxlovid. Silver Spring: FDA; 2022 [consultado el 27 de septiembre del 2022]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/155050/download>; Therapeutic Goods Administration. Australian product Information –Paxlovidtm (nirmatrelvir/ritonavir tablets). Canberra: TGA; 2022 [consultado el 27 de septiembre del 2022]. Disponible en: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/paxlovid-pi.pdf>; Agencia Europea del Medicamento. EPAR Paxlovid. Anexo I. Summary of product characteristics. Ámsterdam: EMA; 2022 [consultado el 27 de septiembre del 2022]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/paxlovid-epar-product-information_en.pdf.

Clase	Fármaco metabolizado por CYP3A/ Efecto en la concentración	Relevancia clínica
Antimigrañosos	eletriptán ubrogepant	Efectos adversos graves potenciales cardiovasculares y cerebro vasculares.
Antipsicóticos	lurasidona pimozida	Puede ocasionar efectos adversos graves potenciales.
Derivados ergotamínicos	dihidroergotamina ergotamina metilergonovina	Potencial toxicidad aguda caracterizada por vasoespasmo e isquemia de las extremidades y otros tejidos incluyendo el sistema nervioso central.
Inmunosupresores	voclosporin	Puede ocasionar efectos adversos graves potenciales.
Inhibidores de la HMG-CoA-reductasa	lovastatina simvastatina	Potencial de miopatía incluyendo rabdomiólisis.
Inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5)	sildenafil, cuando se usa para la hipertensión arterial pulmonar	Debido al potencial de los eventos adversos asociados al sildenafil, como anomalías visuales, hipotensión, erección prolongada y síncope.
Inhibidores de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomales (MTP)	lomitapida	Riesgo de hepatotoxicidad y reacciones adversas gastrointestinales.
Hipnóticos/sedantes	triazolam midazolam oral	Potencial sedación extrema y depresión respiratoria

Anexo 2. Fármacos inductores potentes de la enzima CYP3A

Esta contraindicada la administración concomitante de la combinación de nirmatrelvir y ritonavir con fármacos que sean potentes inductores de la enzima CYP3A porque la concentración plasmática reducida de nirmatrelvir o de ritonavir puede asociarse con pérdida de la respuesta virológica y con resistencia a esos fármacos. No se puede comenzar el tratamiento con nirmatrelvir y ritonavir inmediatamente después de la interrupción del tratamiento con estos medicamentos inductores

En el cuadro A2 se describen los principales fármacos que son potentes inductores de la enzima CYP3A.¹ Si un fármaco no aparece en este cuadro, se recomienda utilizar el verificador de interacciones de medicamentos COVID-19 de la Universidad de Liverpool, que está disponible en <https://www.covid19-druginteractions.org/checker>.

¹ Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Package leaflet: Information for the patient. Paxlovid 150 mg/100 mg film-coated tablets. PF-07321332/ritonavir. Londres: MHRA; 2022 [consultado el 27 de septiembre del 2022]. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1045768/Reg_PIL_PX_2_0_GB.pdf; Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos de América. Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization for Paxlovid. Silver Spring: FDA; 2022 [consultado el 27 de septiembre del 2022]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/155050/download>; Therapeutic Goods Administration. Australian product Information –Paxlovidtm (nirmatrelvir/ritonavir tablets). Canberra: TGA; 2022 [consultado el 27 de septiembre del 2022]. Disponible en: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/paxlovid-pi.pdf>; Agencia Europea del Medicamento. EPAR Paxlovid. Anexo I. Summary of product characteristics. Ámsterdam: EMA; 2022 [consultado el 27 de septiembre del 2022]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/paxlovid-epar-product-information_en.pdf.

Cuadro A2. Principales fármacos inductores potentes de la enzima CYP3

Clase	Fármaco potente inductor enzimático	Efecto en la concentración de nirmatrelvir/ritonavir	Relevancia clínica
Anticancerosos	apalutamida	Disminuye	Puede asociarse con pérdida de la respuesta virológica y con resistencia.
Anticonvulsivantes	carbamazepina fenobarbital fenitoína primidona		
Antimicobacterianos	rifampicina		
Productos herbales	hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)		
Potenciadores de la regulación de la conductancia transmembrana en la fibrosis quística	lumacaftor/ivacaftor		

Anexo 3. Principales interacciones farmacológicas establecidas y otras potencialmente significativas

El cuadro A3 proporciona una lista de interacciones medicamentosas clínicamente significativas, incluidos los fármacos contraindicados¹. Los fármacos enumerados son una guía y no se considera una lista completa de todos los medicamentos posibles que puede interactuar con el tratamiento de nirmatrelvir y ritonavir. Si un fármaco no aparece en este cuadro, se recomienda utilizar el verificador de interacciones de medicamentos COVID-19 de la Universidad de Liverpool, que está disponible en <https://www.covid19-druginteractions.org/checker>.

Cuadro A3. Principales interacciones farmacológicas establecidas y otras potencialmente significativas

Leyenda	
↑	aumenta la concentración
↓	disminuye la concentración
↔	permanece sin cambios
	La coadministración de estos fármacos está contraindicada con el tratamiento de nirmatrelvir y ritonavir.
	La coadministración de estos fármacos con el tratamiento de nirmatrelvir y ritonavir requiere precauciones señaladas en cada caso.

¹ Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos de América. Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization for Paxlovid. Silver Spring: FDA; 2022 [consultado el 27 de septiembre del 2022]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/155050/download>; Therapeutic Goods Administration. Australian product Information –Paxlovidtm (nirmatrelvir/ritonavir tablets). Canberra: TGA; 2022 [consultado el 27 de septiembre del 2022]. Disponible en: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/paxlovid-pi.pdf>; Agencia Europea del Medicamento. EPAR Paxlovid. Anexo I. Summary of product characteristics. Ámsterdam: EMA; 2022 [consultado el 27 de septiembre del 2022]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/paxlovid-epar-product-information_en.pdf; University of Liverpool, the Drug Interaction Group (RU). COVID-19 Drug interactions. Liverpool: University of Liverpool; 2022 [consultado el 27 de septiembre del 2022]. Disponible en <https://www.covid19-druginteractions.org/checker>.

Clase	Fármaco	Efecto en la concentración	Observaciones
Agonista adrenérgico	anfetaminas y derivados	↑ anfetaminas y derivados	Para la coadministración se recomienda monitorear cuidadosamente los efectos adversos.
Agonista beta 3 adrenérgico	mirabegron	↑ mirabegron	Para el uso concomitante en pacientes con insuficiencia renal o hepática se recomienda consultar información de prescripción adicional.
Agonista betaadrenérgico de acción prolongada	salmeterol	↑ salmeterol	La coadministración está contraindicada por el riesgo de que provoque efectos adversos cardiovasculares graves asociados con el salmeterol.
Analgésicos	peptidina, propoxifeno	↑ peptidina ↑ propoxifeno	La coadministración está contraindicada debido al riesgo de depresión respiratoria grave o de anomalías hematológicas.
	piroxicam	↓ piroxicam	Los niveles de piroxicam pueden disminuir debido al ritonavir.
Analgésicos Narcóticos	buprenorfina norbuprenorfina fentanilo metadona morfina oxicodona hidrocodona	↑ buprenorfina ↑ norbuprenorfina ↑ fentanilo ↑ oxicodona ↑ hidrocodona	Para la coadministración se recomienda monitorear cuidadosamente los efectos adversos (entre ellos, la depresión respiratoria potencialmente mortal).
		↓ metadona	Para la coadministración con metadona se debe vigilar cuidadosamente si los pacientes presentan efectos de la abstinencia. Si se requiere, ajustar la dosis de metadona.
		↓ morfina	Los niveles de morfina pueden disminuir debido a la inducción de la glucuronidación por el ritonavir.
Ansiolíticos	clorazepato (nordiazepam) diazepam estazolam flurazepam midazolam triazolam	↑ clorazepato (nordiazepam) ↑ diazepam ↑ estazolam ↑ flurazepam ↑ midazolam ↑ triazolam	La coadministración está contraindicada por los efectos adversos graves potenciales.
	alprazolam buspirona clobazam flunitrazepam zopiclona	↑ alprazolam ↑ buspirona ↑ clobazam ↑ flunitrazepam ↑ zopiclona	Cuando se administran concomitantemente se recomienda monitorear cuidadosamente los efectos adversos y, de ser necesario, ajustar las dosis.
Antagonistas de receptores alfa 1 adrenérgicos	alfuzosina tamsulosina	↑ alfuzosina ↑ tamsulosina	La coadministración está contraindicada porque puede darse hipotensión. Se debe reiniciar la terapia con alfuzosina o tamsulosina 3 días después de la última dosis del tratamiento de nirmatrelvir y ritonavir.
Antagonistas de receptores de endotelina	bosentán	↑ bosentán	Se recomienda suspender el uso de bosentán al menos 36 horas antes del inicio de nirmatrelvir con ritonavir.
Antiasmáticos	teofilina	↓ teofilina	Puede ser necesario aumentar la dosis de teofilina por efecto del ritonavir.
Antianginosos	ranolazina	↑ ranolazina	La coadministración está contraindicada porque puede ocasionar efectos adversos graves o potencialmente mortales.

Clase	Fármaco	Efecto en la concentración	Observaciones
Antiarrítmicos	amiodarona bepridil dronedarona encainide flecainida propafenona quinidina	↑ Antiarrítmico	La coadministración está contraindicada por el riesgo de arritmias cardíacas.
	digoxina lidocaina (sistémica)	↑ Antiarrítmico	Cuando se administran concomitantemente, se recomienda precaución y controlar la concentración terapéutica del antiarrítmico.
Fanticancerosos	acalabrutinib apalutamida enzalutamida ivosidenib	↓ nirmatrelvir/ritonavir ↑ acalabrutinib ↑ apalutamida ↑ ivosidenib	La coadministración está contraindicada porque puede asociarse con pérdida de la respuesta virológica y con resistencia, así como, con efectos adversos graves potenciales.
	bosutinib ibrutinib midostaurin neratinib venetoclax	↑ bosutinib ↑ ibrutinib ↑ midostaurin, ↑ neratinib ↑ venetoclax	La coadministración está contraindicada porque puede ocasionar efectos adversos graves potenciales.
	abemaciclib afatinib ceritinib dasatinib encorafenib erlotinib fostamatinib gilteritinib imatinib nilotinib olaparib palbociclib pazopanib ribociclib sunitinib vinblastina vincristina	↑ fármaco anticanceroso	Se recomienda evitar el uso concomitantemente porque puede ocasionar efectos adversos.
Anticoagulantes Antiplaquetarios	apixaban rivaroxaban ticagrelor clopidrogrel (<i>stent</i>) vorapaxar	↑ apixaban ↑ rivaroxaban ↑ ticagrelor ↓ clopidrogrel ↑ vorapaxar	La coadministración no está recomendada por el riesgo de hemorragia/trombosis; de ser necesario deberá ajustarse la dosis de apixaban. La coadministración con rivaroxaban o ticagrelor no está recomendada por el riesgo de hemorragia/trombosis. La coadministración con clopidrogel está contraindicada por el riesgo de que disminuya la inhibición de la agregación plaquetaria en pacientes con alto riesgo de trombosis (por ejemplo, en el periodo temprano después de la colocación de <i>stent</i> coronario). En pacientes con bajo riesgo de trombosis puede considerarse la coadministración con registro de los efectos adversos. La coadministración con vorapaxar está contraindicada.
	dabigatran edoxaban fenprocoumon warfarina	↑ dabigatran ↑ edoxaban ↑↓ fenprocoumon ↑↓ warfarina	Para el uso concomitante se requiere el ajuste de dosis. Se recomienda consultar la información de prescripción adicional. Si es necesaria la coadministración con warfarina, hay que vigilar de cerca el RIN. ^a

Clase	Fármaco	Efecto en la concentración	Observaciones
Anticonvulsivante	carbamazepina clonazepam fenobarbital fenitoína primidona	↓ nirmatrelvir/ritonavir ↑ carbamazepina ↑ clonazepam ↓ fenobarbital ↓ fenitoína	La coadministración está contraindicada porque puede asociarse con pérdida de la respuesta virológica y con resistencia. La coadministración está contraindicada porque puede ocasionar efectos adversos graves potenciales.
	etosuximida tiagabina	↑ etosuximida ↑ tiagabina	Cuando se administran concomitantemente se recomienda precaución y vigilar de cerca los efectos adversos.
Antidepresivos	Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	↓ nirmatrelvir/ritonavir	La coadministración está contraindicada porque puede asociarse con pérdida de la respuesta virológica y con resistencia al tratamiento de nirmatrelvir y ritonavir.
	bupropión (para cesación tabáquica) desipramina fluoxetina imipramina nortriptilina paroxetina reboxetina trazodona	↓ bupropión y metabolito activo hidroxybupropión ↑ desipramina ↑ fluoxetina ↑ imipramina ↑ nortriptilina ↑ paroxetina ↑ reboxetina ↑ trazodona	Cuando se administran concomitantemente, hay que supervisar la respuesta clínica al bupropión y al metabolito activo hidroxybupropión. Puede aumentar la concentración de desipramina, fluoxetina, imipramina, nortriptilina, paroxetina y reboxetina. Con la coadministración de trazodona y ritonavir se han observado reacciones adversas como náuseas, mareos, hipotensión y síncope. Se debe considerar el uso de una dosis más baja de trazodona.
Antidiabéticos	glibenclamida saxagliptina	↑ glibenclamida ↑ saxagliptina	Cuando se administran concomitantemente se recomienda observar la glicemia y, si se necesita, ajustar la dosis.
Antifúngicos	voriconazol ketoconazol sulfato de isavuconazonio itraconazol	↓ voriconazol ↑ ketoconazol ↑ sulfato de isavuconazonio ↑ itraconazol ↑ nirmatrelvir/ ritonavir	Se recomienda evitar el uso concomitante con voriconazol. Cuando se administran concomitantemente con ketoconazol, sulfato de isavuconazonio e itraconazol, se recomienda consultar información de prescripción adicional.
Antigotoso	colchicina	↑ colchicina	La coadministración está contraindicada porque puede ocasionar efectos adversos graves o mortales en pacientes con insuficiencia renal o hepática.
Antihistaminicos	astemizol terfenadina fexofenadina loratadina	↑ astemizol ↑ terfenadina ↑ fexofenadina ↑ loratadina	El uso concomitante con astemizol o terfenadina puede aumentar el riesgo de arritmias graves. Con el uso concomitante aumenta la concentración de fexofenadina. En la coadministración con loratadina se recomienda monitorear los efectos terapéuticos y efectos adversos.
	aliskiren bosentan eplerenona ivabradina lercanidipina ranolazina	↑ aliskiren ↑ bosentan ↑ eplerenona ↑ ivabradina ↑ lercanidipina ↑ ranolazina	La coadministración está contraindicada porque puede ocasionar efectos adversos graves.

Clase	Fármaco	Efecto en la concentración	Observaciones
Antihipertensivos - falla cardíaca	doxazosin indapamida labetalol lacidipina riociguat sacubitril terazosin valsartán	↑ doxazosin ↑ indapamida ↓ labetalol ↑ lacidipina ↑ riociguat ↑ sacubitril ↑ terazosin ↑ valsartán	Cuando se administran concomitantemente hay que tener precaución e indicarle al paciente que se monitoree la presión arterial.
	amlodipina diltiazem felodipina nicardipina nifedipina nitrendipina verapamilo	↑ bloqueantes canales de calcio	Cuando se administran concomitantemente se debe tener precaución y se recomienda el control clínico de los pacientes; puede ser necesario disminuir la dosis de estos fármacos.
Antiinfecciosos	claritromicina eritromicina	↑ claritromicina ↑ eritromicina	Cuando se administran concomitantemente se recomienda consultar la información de prescripción adicional por si hay que ajustar la dosis de los antiinfecciosos.
Antimicrobianos	rifampicina rifapentina	↓ nirmatrelvir/ritonavir	La coadministración está contraindicada porque puede asociarse con pérdida de la respuesta virológica y con resistencia al tratamiento de nirmatrelvir y ritonavir. Se debe considerar la administración de fármacos antimicrobianos alternativos, como la rifabutina.
	bedaquilina delamanid rifabutina	↑ bedaquilina ↑ delamanid ↑ rifabutina	Se recomienda consultar información de prescripción adicional para el uso concomitante con bedaquilina. Si es necesario realizar la coadministración con delamanid, monitorear el ritmo cardíaco (ECG) Para el uso concomitante se recomienda consultar información de prescripción adicional, para la reducción de la dosis de rifabutina.
Antimicrobianos	↑ ácido fusídico (oral/intravenoso)	↑ ácido fusídico (oral/intravenoso)	La coadministración de ácido fusídico y ritonavir está contraindicada porque puede ocasionar efectos adversos graves.
Antimigrañoso	eletriptán ubrogepant	↑ eletriptán ↑ ubrogepant	La coadministración de eletriptán está contraindicada porque puede ocasionar efectos adversos graves cardiovasculares y cerebrovasculares. La coadministración de ubrogepant está contraindicada porque puede ocasionar efectos adversos graves. Se debe discontinuar el ubrogepant con al menos 12 horas antes de iniciar el tratamiento con ritonavir y nirmatrelvir
Antipsicóticos	clozapina lumateperona lurasidona pimozida quetiapina	↑ clozapina ↑ lumateperona ↑ lurasidona ↑ pimozida ↑ quetiapina	La coadministración está contraindicada porque puede ocasionar efectos adversos graves. Si es necesaria la coadministración, hay que reducir la dosis de quetiapina y controlar las reacciones adversas asociadas a ella.
	aripirazol haloperidol iloperidona risperidona tioridazina ziprasidona	↑ aripirazol ↑ haloperidol ↑ iloperidona ↑ risperidona ↑ tioridazina ↑ ziprasidona	Para la coadministración se debe tener precaución y controlar cuidadosamente los efectos adversos, así como ajustar la dosis si es necesario.

Clase	Fármaco	Efecto en la concentración	Observaciones
Anti-VIH	tipranavir atazanavir/ritonavir darunavir/ritonavir	↑ inhibidor de la proteasa	Con el uso concomitante se debe controlar el aumento de los efectos adversos. Los pacientes que reciben un régimen que contiene ritonavir o cobicistat deben continuar su tratamiento según lo indicado.
	efavirenz nevirapina zidovudina bictegravir/ emtricitabina/ tenofovir maraviroc	↑ efavirenz ↑ nevirapina ↓ zidovudina ↑ bictegravir ↔ emtricitabina ↑ tenofovir ↑ maraviroc	Para el uso concomitante se recomienda consultar la información de prescripción de los medicamentos anti-VIH respectivos. Para el uso concomitante con maraviroc se requiere ajustar la dosis. Se sugiere consultar información de prescripción adicional. ^b
Antivirales contra el virus de la hepatitis C	elbasvir/grazoprevir glecaprevir/ pibrentasvir	↑ antiviral	La coadministración está contraindicada; el aumento de la concentración de grazoprevir puede provocar el aumento de la alanina aminotransferasa.
	ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir y dasabuvir	↑ antiviral	Para el uso concomitante se sugiere consultar información de prescripción adicional.
	sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprevir		Los pacientes que reciban un régimen contra el virus de la hepatitis C que contenga ritonavir deben continuar su tratamiento según lo indicado y se debe vigilar el aumento de los efectos adversos.
Contracepción hormonal combinada	etinilestradiol	↓ etinilestradiol	Con el uso concomitante con anticonceptivos hormonales combinados, se espera que se reduzca la dosis de estrógenos, como el etinilestradiol. Se debe añadir un método anticonceptivo no hormonal durante el tratamiento con ritonavir/nirmatrelvir y hasta 1 ciclo menstrual después del tratamiento.
Corticoesteroides inhalados, inyectables o intranasal	betametasona budesonida triamcinolona	↑ corticoesteroide	Se recomienda reducir la dosis del glucocorticoide con un estrecho seguimiento de los efectos locales y sistémicos, o cambiar a un glucocorticoide que no sea sustrato para el CYP3A4 (por ejemplo, beclometasona).
Corticoesteroides sistémicos	dexametasona	↑ corticoesteroide	Con el uso concomitante aumenta el riesgo del síndrome de Cushing y de supresión suprarrenal; se debe considerar la administración de corticoesteroides alternativos, entre ellos, beclometasona y prednisolona.
Derivados ergotamínicos	dihidroergotamina ergometrina (ergonovina) ergotamina metilergonovina	↑ dihidroergotamina ↑ ergometrina (ergonovina) ↑ ergotamina ↑ metilergonovina	La coadministración está contraindicada por el potencial de toxicidad aguda del comezuelo de centeno, que se caracteriza por vasoespasmo e isquemia de las extremidades y otros tejidos, entre ellos el sistema nervioso central.
Fármacos para esclerosis múltiple	cladribina	↑ cladribina	La coadministración debe hacerse con precaución; se recomienda separar, por al menos, 3 horas su administración con respecto a la del tratamiento de nirmatrelvir y ritonavir, y vigilar los posibles efectos adversos.

Clase	Fármaco	Efecto en la concentración	Observaciones
Fármacos para fibrosis cística	ivacaftor/lumacaftor	↓ nirmatrelvir/ritonavir	La coadministración está contraindicada porque puede asociarse con pérdida de la respuesta virológica y con resistencia a la combinación de nirmatrelvir con ritonavir.
	ivacaftor ivacaftor/tezacaftor ivacaftor/tezacaftor/ elexacaftor	↑ ivacaftor ↑ ivacaftor/tezacaftor ↑ ivacaftor/tezacaftor/ elexacaftor	Se debe disminuir la dosis de estos medicamentos cuando se administran junto con el tratamiento de nirmatrelvir y ritonavir.
	cisaprida domperidona	↑ cisaprida ↑ domperidona	La coadministración está contraindicada porque puede ocasionar efectos adversos graves.
Fármacos gastrointestinales	aprepitant loperamida	↑ aprepitant ↑ loperamida	La coadministración debe hacerse con vigilancia de los posibles efectos adversos. El uso de altas dosis de loperamida puede ocasionar efectos adversos graves cardiovasculares.
	Glucósidos cardiacos	digoxina	↑ digoxina
Hipnóticos Sedantes	clorazepato diazepam estazolam flurazepam triazolam, midazolam (oral) petidina (meperidina) norpetidina (metabolito)	↑clorazepato ↑diazepam ↑estazolam ↑flurazepam ↑ triazolam ↑ midazolam ↑petidina (meperidina) ↑norpetidina (metabolito)	La coadministración está contraindicada debido al potencial de sedación extrema y depresión respiratoria. El uso de petidina y ritonavir está contraindicado debido al aumento de la concentración del metabolito, norpetidina, que tiene propiedades analgésicas y estimulantes del sistema nervioso central.
	alprazolam buspirona midazolam (administración parenteral)	↑alprazolam ↑buspirona ↑ midazolam	Se debe considerar la reducción de la dosis de alprazolam y monitorear los efectos adversos potenciales. Se recomienda el monitoreo cuidadoso de los efectos terapéuticos y los efectos adversos en la coadministración de buspirona con ritonavir. La coadministración de midazolam (parenteral) debe hacerse en un entorno que asegure la estrecha vigilancia clínica y el tratamiento médico adecuado en caso de depresión respiratoria o sedación prolongada. Se debe considerar la reducción de la dosis de midazolam, especialmente si se administra más de una dosis.
Hipnóticos (otros)	zolpidem	↑zolpidem	Se recomienda el monitoreo cuidadoso por aumento excesivo del efecto sedativo.

Clase	Fármaco	Efecto en la concentración	Observaciones
Hipolipemiantes	lovastatina lomitapida simvastatina	↑ lovastatina ↑ simvastatina ↑ lomitapida	La coadministración con lovastatina o simvastatina está contraindicada debido a la posibilidad de miopatía, incluida la rabdomiólisis. La coadministración con lomitapida está contraindicada porque puede provocar hepatotoxicidad y reacciones adversas gastrointestinales. Hay que suspender el uso de lovastatina, lomitapide y simvastatina al menos 12 horas antes de la primera dosis de nirmatrelvir con ritonavir y durante 5 días después de la última dosis de esa combinación.
	atorvastatina rosuvastatina	↑ atorvastatina ↑ rosuvastatina	Se recomienda considerar la suspensión temporal de la atorvastatina y la rosuvastatina durante el tratamiento con nirmatrelvir con ritonavir. No es necesario suspenderlas antes de empezar dicho tratamiento ni después de completarlo.
Inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5)	Para hipertensión arterial pulmonar: sildenafil tadalafilo	↑ sildenafil ↑ tadalafil	La coadministración está contraindicada porque puede ocasionar efectos adversos graves.
	para disfunción eréctil: avanafil sildenafil tadalafil vardenafil	↑ avanafil ↑ sildenafil ↑ tadalafil ↑ vardenafil	La coadministración puede aumentar el riesgo de eventos adversos, como hipotensión, síncope, alteraciones visuales y erección prolongada.
Inmunosupresores	ciclosporina everolimus sirolimus tacrolimus voclosporina	↑ ciclosporina ↑ everolimus ↑ sirolimus ↑ tacrolimus ↑ voclosporina	La coadministración está contraindicada porque puede ocasionar efectos adversos graves.
Otros	finerenona flibanserina naloxegol silodosina tolvaptan vorapaxar	↑ finerenona	La coadministración con finerenona está contraindicada por el riesgo de ocasionar efectos adversos graves, que incluyen hipercalemia, hipotensión e hiponatremia.
		↑ flibanserina	La coadministración con flibanserina está contraindicada por el riesgo de ocasionar efectos adversos graves, que incluyen hipotensión, síncope y depresión del sistema nervioso central.
		↑ naloxegol	La coadministración con naloxegol está contraindicada por el riesgo de ocasionar síndrome de abstinencia a los opioides.
		↑ silodosina	La coadministración con silodosina está contraindicada por el riesgo de ocasionar hipotensión postural.
		↑ tolvaptan	La coadministración con tolvaptan está contraindicada por el riesgo de deshidratación, hipovolemia e hipercalemia.
		↑ vorapaxar	La coadministración con vorapaxar está contraindicada por el riesgo de ocasionar efectos adversos graves.

Nota: a RIN: razón internacional normalizada. b Información para la prescripción de maraviroc: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/022128Orig1s019,208984Orig1s002lbl.pdf.

OPS/HSS/MT/COVID-19/22-0034

© **Organización Panamericana de la Salud**, 2022.
Algunos derechos reservados. Esta obra está disponible
en virtud de la licencia CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

www.paho.org/es

