

**PAXLOVID** 尚未取得中央衛生主管機關核准之藥品許可證，為依據藥事法第 48 條之 2，因應緊急公共衛生情事之需要，經專案核准輸入使用，非經一般核准(regular approval)程序。

## 1 適應症

適用於發病 5 天內、具有重症風險因子之成人與兒童病人(12 歲以上且體重至少 40 公斤)的輕度至中度新型冠狀病毒疾病(COVID-19，嚴重特殊傳染性肺炎)確診者。COVID-19 重症風險因子請參考臨床試驗段落 [參見臨床研究(14)]。

### 使用的限制

- PAXLOVID 尚未被核准用於因重症或危急 COVID-19 而需要住院的病人的治療 [參見用法用量 (2.1)]。
- PAXLOVID 尚未被核准用於 COVID-19 的暴露前或暴露後的預防治療。
- PAXLOVID 未被核准連續使用超過 5 天。

限由醫師處方使用。

## 2 用法用量

### 2.1 PAXLOVID 的使用劑量

PAXLOVID 為 PF-07321332 錠劑與 ritonavir 錠劑組合包裝。

PF-07321332 必須與 ritonavir 併用。未能正確地與 ritonavir 併用可能導致血漿中的 PF-07321332 濃度不足以達到預期的治療效果。

PAXLOVID 的劑量為 300 mg PF-07321332 (2 顆 150 mg 錠劑) 和 100 mg ritonavir (1 顆 100 mg 錠劑)，3 顆錠劑一同服用，每日兩次，持續 5 天。處方應詳細說明 PAXLOVID 內每種活性成分的劑量。根據公共衛生建議，完成完整的 5 天療程和持續隔離對最大限度地清除病毒和最大限度地減少 SARS-CoV-2 的傳播非常重要。

應在診斷為 COVID-19 後以及症狀發作後 5 天內儘快開始 PAXLOVID 的 5 天療程。因重症或危急 COVID-19 而需要住院治療的病人，在開始 PAXLOVID 治療後，病人應根據醫療保健專業人員的評估完成完整的 5 天治療療程。

如果病人在預計服藥的 8 小時內漏服一劑 PAXLOVID，病人應儘快服藥並恢復正常的給藥時程。如果病人漏服一劑藥物的時間超過 8 小時，則不應服用漏服的劑量，而應按照常規用藥時間服用下一劑藥物。病人不應因補足漏服的劑量而服用雙倍劑量的藥物。

PAXLOVID (PF-07321332 和 ritonavir 錠劑) 可與食物併服或不併服 [參見臨床藥理學(12.3)]。錠劑需整顆吞服，不得咀嚼、分開或壓碎。

## 2.2 腎功能不全病人的重要用藥資訊

輕度腎功能不全 (eGFR  $\geq$  60 至  $<$  90 mL/min) 病人無需調整劑量。在中度腎功能不全 (eGFR  $\geq$  30 至  $<$  60 mL/min) 病人中，PAXLOVID 的劑量為 150 mg PF-07321332 和 100 mg ritonavir，每日兩次，持續 5 天。處方應詳細說明 PAXLOVID 內每種活性成分的劑量。醫師/藥師應就腎功能不全病人的給藥說明提供建議 [參見病人諮詢資訊 (17)]。

在獲得更多資料之前，不建議重度腎功能不全 (eGFR  $<$  30 mL/min) 病人使用本品；尚未確定重度腎功能不全病人的建議劑量 [參見特殊族群使用 (8.6) 和臨床藥理學 (12.3)]。

## 2.3 肝功能不全病人用藥

對於輕度 (Child Pugh A 級) 或中度 (Child Pugh B 級) 肝功能不全病人無需調整劑量。尚無關於重度肝功能不全 (Child-Pugh C 級) 受試者使用 PF-07321332 或 ritonavir 的藥物動力學或安全性資料；因此，不建議重度肝功能不全病人使用 PAXLOVID [參見特殊族群用藥 (8.7)]。

## 2.4 與 PAXLOVID 產生的重要交互作用的藥物

與其他含 ritonavir 或 cobicistat 的產品併用時無需調整劑量。

接受含 ritonavir 或 cobicistat 的 HIV 或 C 型肝炎病毒 (HCV) 治療方案的病人應按照指示繼續接受治療。

與 PAXLOVID 產生的重要的藥物交互作用請參見概況的其他章節。考慮在 PAXLOVID 治療之前和期間發生藥物交互作用的可能性，並審查在 PAXLOVID 治療期間的合併用藥 [參見禁忌 (4)、警語和注意事項 (5.1) 以及藥物交互作用 (7)]。

## 3 劑型和劑量

PAXLOVID 為 PF-07321332 錠劑與 ritonavir 錠劑組合包裝。

- PF-07321332 為橢圓形、粉紅色速釋膜衣錠，一側刻有“PFE”字樣，另一側刻有“3CL”字樣。每顆含 150 mg PF-07321332。
- Ritonavir 為膜衣錠，白色至灰白色，膠囊狀錠劑，長約 17.1 毫米，寬約 9.1 毫米，一側刻有「H」，另一側刻有「R9」。每顆含 100 mg ritonavir。

## 4 禁忌

對活性成分 (PF-07321332 或 ritonavir) 或產品的任何其他成分有臨床顯著過敏反應史 [例如毒性表皮溶解症 (TEN) 或 Stevens-Johnson 綜合症] 的病人禁用本品。

禁止 PAXLOVID 與高度依賴 CYP3A 清除的藥物合併使用，其濃度升高與嚴重和/或危及生命的反應相關 [參見藥物交互作用 (7.3)]：

- $\alpha_1$ -腎上腺素能受體拮抗劑：alfuzosin
- 鎮痛藥：pethidine、piroxicam、propoxyphene

- 抗心絞痛藥：ranolazine
- 抗心律不整藥：amiodarone、dronedarone、flecainide、propafenone、quinidine
- 抗痛風：colchicine
- 抗精神病藥：lurasidone、pimozide、clozapine
- 麥角衍生物：dihydroergotamine、ergotamine、methylergonovine
- HMG-CoA 還原酶抑制劑：lovastatin、simvastatin
- PDE5 抑制劑：sildenafil (Revatio®) 用於治療肺動脈高壓 (pulmonary arterial hypertension, PAH)
- 鎮定/安眠藥：triazolam、oral midazolam

禁止 PAXLOVID 與強效 CYP3A 誘導劑合併用藥，顯著降低的 PF-07321332 或 ritonavir 血中濃度可能與潛在的抗病毒活性喪失和可能的抗藥性相關。由於停用 CYP3A 誘導劑的延遲補償反應，停用以下任何藥物後無法立即開始 PAXLOVID 治療 [參見藥物交互作用(7.3)]：

- 抗癌藥物：apalutamide
- 抗痙攣藥：carbamazepine、phenobarbital、phenytoin
- 抗分枝桿菌藥物：rifampin
- 草藥：聖約翰草 (St. John's Wort (*hypericum perforatum*))

## 5 警語和注意事項

PAXLOVID 可用的臨床資料有限。可能發生過去未報告過的 PAXLOVID 使用的嚴重和非預期不良事件。

### 5.1 藥物交互作用導致的嚴重不良反應風險

在接受經 CYP3A 代謝的藥物的病人中開始使用 PAXLOVID（一種 CYP3A 抑制劑），或在已經接受 PAXLOVID 的病人中開始使用經 CYP3A 代謝的藥物可能會增加該 CYP3A 代謝的藥物的血中濃度。

併用抑制或誘導 CYP3A 的藥物可能分別會增加或降低 PAXLOVID 的濃度。

這些交互作用可能導致：

- 有臨床意義的不良反應，由於伴隨用藥的暴露量更高，可能導致重度、危及生命或致死性事件。
- 更高 PAXLOVID 暴露量導致的有臨床意義的不良反應。
- PAXLOVID 的治療作用喪失和可能的病毒抗藥性。

具有臨床意義的藥物交互作用見表 1，包括禁忌藥物。考慮在 PAXLOVID 治療之前和期間發生藥物交互作用的可能性；審查 PAXLOVID 治療期間的合併用藥，並監測與合併用藥相關的不良反應 [參見禁忌(4)和藥物交互作用(7)]。

### 5.2 肝臟毒性

接受ritonavir的病人出現肝轉氨酶升高、臨床肝炎和黃疸。因此，對既存肝病、肝酶異常或肝炎病人進行 PAXLOVID 給藥時應謹慎。

### 5.3 產生人類免疫缺陷病毒 1 (HIV-1) 抗藥性的風險

由於 PF-07321332 與ritonavir合併給藥，在未控制或未確診 HIV-1 感染的個體中可能存在對 HIV 蛋白酶抑制劑產生抗藥性的風險 [參見用法用量 (2.4)、禁忌 (4) 和藥物交互作用 (7)]。

## 6 不良反應

### 6.1 臨床研究中的不良反應

PAXLOVID 申請專案核准輸入的臨床研究中觀察到以下不良反應。這些臨床研究中觀察到的不良反應發生率不能與另一種藥物臨床研究中的發生率直接進行比較，可能無法反映臨床中觀察到的發生率。隨著廣泛使用，與 PAXLOVID 相關的其他不良事件可能變得明顯。

PAXLOVID 的安全性基於研究 C4671005 (EPIC-HR) 的資料，該研究是一項在經實驗室診斷確認為 SARS-CoV-2 感染的非住院成年受試者所進行的 II/III 期、隨機、安慰劑對照試驗 [參見臨床研究 (14.1)]。共有 2224 例年齡在 18 歲及以上、有症狀且具重症 COVID-19 疾病高風險的成年受試者接受至少一劑 PAXLOVID (n = 1109) 或安慰劑 (n = 1115)。不良事件為受試者接受研究藥物期間和開始研究治療後第 34 天內報告的不良事件。受試者接受 PAXLOVID [300 mg PF-07321332 (兩顆 150 mg 錠劑) 和 100 mg ritonavir] 或安慰劑，每日 2 次給藥，持續 5 天。

PAXLOVID 組 (≥ 1%) 發生頻率高於 (≥ 5 例受試者差異) 安慰劑組的不良事件 (所有等級，不考慮因果關係) 是味覺障礙 (分別為 6% 和 < 1%)、腹瀉 (3% 和 2%)、高血壓 (1% 和 < 1%) 和肌肉痛 (1% 和 < 1%)。

PAXLOVID 組和安慰劑組中因不良事件終止治療的受試者比例分別為 2% 和 4%。

### 6.4 要求報告的嚴重不良事件和用藥錯誤

#### 疑似不良反應的通報

藥品獲得核准後的疑似不良反應通報十分重要。這可有助於持續監測藥品效益/風險平衡。專業醫療照護人員應依據嚴重特殊傳染性肺炎中央流行疫情指揮中心規定，通報任何疑似不良反應，如有批次/批號亦請一併提供。

## 7 藥物交互作用

### 7.1 PAXLOVID 影響其他藥物的可能性

PAXLOVID (PF-07321332 與 ritonavir 組合包裝) 是 CYP3A 的抑制劑，可能會增加主要由 CYP3A 代謝的藥物的血漿濃度。禁止 PAXLOVID 與高度依賴於 CYP3A 清除且血漿濃度升高與嚴重和/或危及生命事件相關的藥物併用 [參見禁忌 (4) 和表 1]。與其他 CYP3A 受質藥物併用可能需要劑量調整或額外監測，如表 1 所示。

### 7.2 其他藥物影響 PAXLOVID 的可能性

PF-07321332 和ritonavir是 CYP3A 受質；因此，誘導 CYP3A 的藥物可能會降低 PF-07321332 和ritonavir 的血漿濃度並降低 PAXLOVID 的治療效果。

### 7.3 已確定的和其他潛在重要的藥物交互作用

表 1 提供了有臨床意義的藥物交互作用列表，包括禁忌藥物。表 1 中列出的藥物僅為指引，並非所有可能與 PAXLOVID 交互作用的藥物的完整列表。醫療照護提供者應查閱適當資料以獲得全面的資訊 [參見禁忌 (4)]。

表 1: 已確定及其他潛在重要的藥物交互作用

藥物類別	類別內的藥品	對濃度的影響	臨床說明
α1-腎上腺素能受體拮抗藥	alfuzosin	↑ alfuzosin	可能會導致嚴重的低血壓，故禁止併用 [參見禁忌 (4)]。
止痛藥	pethidine, piroxicam, propoxyphene	↑ pethidine ↑ piroxicam ↑ propoxyphene	由於存在嚴重呼吸抑制或血液學異常的可能性，禁止併用 [參見禁忌 (4)]。
抗心絞痛藥	ranolazine	↑ ranolazine	由於可能發生嚴重和/或危及生命的反應，禁止併用 [參見禁忌 (4)]。
抗心律不整藥	amiodarone, dronedaron, flecainide, propafenone, quinidine	↑ antiarrhythmic	由於可能存在心律不整而禁止併用 [參見禁忌 (4)]。
抗心律不整藥	bepidil, lidocaine (全身性給予)	↑ antiarrhythmic	如有抗心律不整藥物，應謹慎並建議監測治療濃度。
抗癌藥	apalutamide	↓ PF-07321332/ritonavir	由於潛在的病毒學反應喪失和可能的抗藥性，禁止併用 [參見禁忌 (4)]。
抗癌藥	abemaciclib, ceritinib, dasatinib, encorafenib, ibrutinib, ivosidenib, neratinib, nilotinib, venetoclax, vinblastine, vincristine	↑ anticancer drug	由於存在發生嚴重不良事件（如 QT 間期延長）的潛在風險，避免與 encorafenib 或 ivosidenib 併用。避免使用 neratinib、venetoclax 或 ibrutinib。  與 vincristine 與 vinblastine 併用可能導致顯著的血液學或胃腸道副作用。  欲瞭解更多資訊，請參閱抗癌藥的產品仿單。

表 1: 已確定及其他潛在重要的藥物交互作用

藥物類別	類別內的藥品	對濃度的影響	臨床說明
抗凝血劑	warfarin	↑↓ warfarin	如果需要與 warfarin 併用，請密切監測 INR。
	rivaroxaban	↑ rivaroxaban	使用 rivaroxaban 會增加出血風險。應避免同時使用。
抗痙攣劑	carbamazepine <sup>a</sup> , phenobarbital, phenytoin	↓ PF-07321332/ritonavir ↑ carbamazepine ↓ phenobarbital ↓ phenytoin	由於潛在的病毒學反應喪失和可能的抗藥性，禁止併用 [參見禁忌 (4)]。
抗憂鬱劑	bupropion	↓ bupropion and active metabolite hydroxy-bupropion	監測對 bupropion 的臨床反應。
	trazodone	↑ trazodone	trazodone 與 ritonavir 併用後，觀察到噁心、頭暈、低血壓和暈厥等不良反應。應考慮使用較低劑量的 trazodone。更多資訊請參閱 trazodone 產品仿單。
抗真菌藥	voriconazole,	↓ voriconazole	應避免與 voriconazole 同時使用。
	ketoconazole, isavuconazonium sulfate itraconazole <sup>a</sup>	↑ ketoconazole ↑ isavuconazonium sulfate ↑ itraconazole ↑ PF-07321332/ritonavir	更多資訊請參見 ketoconazole、isavuconazonium sulfate 及 itraconazole 產品仿單。
抗痛風	colchicine	↑ colchicine	由於腎和/或肝不全病人可能發生嚴重和/或危及生命的反應，因此禁止併用 [參見禁忌 (4)]。
抗 HIV 蛋白酶抑制劑	amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir	↑蛋白酶抑制劑	更多資訊，請參閱相應的蛋白酶抑制劑的處方資訊。  接受含 ritonavir 或 cobicistat 的 HIV 治療處方的病人應按照指示繼續接受治療。同時使用這些蛋白酶抑制劑時，應監測 PAXLOVID 或蛋白酶抑制劑不良事件增加 [參見用法用量 (2.4)]。

表 1: 已確定及其他潛在重要的藥物交互作用

藥物類別	類別內的藥品	對濃度的影響	臨床說明
抗 HIV	didanosine, delavirdine, efavirenz, maraviroc, nevirapine, raltegravir, zidovudine bictegravir/ emtricitabine/ tenofovir	↑ didanosine ↑ efavirenz ↑ maraviroc  ↓ raltegravir ↓ zidovudine  ↑ bictegravir ↔ emtricitabine ↑ tenofovir	更多資訊，請參閱相應的抗 HIV 藥物處方資訊。
抗感染藥	clarithromycin, erythromycin	↑ clarithromycin ↑ erythromycin	有關抗感染藥物劑量調整，請參閱相應的處方資訊。
抗分枝桿菌藥	rifampin	↓ PF-07321332/ritonavir	由於潛在的病毒學反應喪失和可能的抗藥性，禁止併用。應考慮使用其他抗分枝桿菌藥，例如 rifabutin [參見禁忌 (4)]。
抗分枝桿菌藥	bedaquiline  rifabutin	↑ bedaquiline  ↑ rifabutin	更多資訊請參閱 bedaquiline 產品仿單。  有關 rifabutin 減量的更多資訊，請參閱 rifabutin 產品仿單。
抗精神病藥	lurasidone, pimozide, clozapine	↑ lurasidone ↑ pimozide ↑ clozapine	因嚴重和/或危及生命的反應（如心律不整）而禁止併用 [參見禁忌 (4)]。
抗精神病藥	quetiapine	↑ quetiapine	如果需要併用，降低 quetiapine 劑量並監測 quetiapine 相關不良反應。建議參閱 quetiapine 處方資訊。
鈣通道阻斷劑	amlodipine, diltiazem, felodipine, nicardipine, nifedipine	↑鈣通道阻斷劑	需要謹慎，建議對病人進行臨床監測。這些藥物與 PAXLOVID 併用時可能需要降低劑量。  如與鈣離子通道阻滯劑併用，請參考單獨的產品仿單瞭解更多資訊。

表 1: 已確定及其他潛在重要的藥物交互作用

藥物類別	類別內的藥品	對濃度的影響	臨床說明
強心配醣體	digoxin	↑ digoxin	PAXLOVID 與digoxin併用時應謹慎，並適當監測digoxin血清濃度。  更多資訊請參閱 digoxin 產品仿單。
內皮素受體拮抗劑	bosentan	↑ bosentan	在開始 PAXLOVID 前至少 36 小時停止使用bosentan。  更多資訊請參閱 bosentan 產品仿單。
麥角衍生物	dihydroergotamine, ergotamine, methylergonovine	↑ dihydroergotamine ↑ ergotamine ↑ methylergonovine	由於存在急性麥角毒性的潛在可能性，例如四肢和其他組織（包括中樞神經系統）血管痙攣和缺血，因此禁止併用 [參見禁忌 (4)]。
C 型肝炎直接作用抗病毒藥物	elbasvir/grazoprevir, glecaprevir/pibrentasvir  ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir  sofosbuvir/velpatasvir /voxilaprevir	↑ antiviral	grazoprevir 濃度升高可導致 ALT 升高。  不建議ritonavir與 glecaprevir/pibrentasvir併用。  更多資訊，請參見 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 及 dasabuvir 仿單。  更多資訊，請參閱 sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 產品仿單。  接受含 ritonavir HCV 治療療程的病人應按照指示繼續接受治療。同時用藥時，監測 PAXLOVID 或 HCV 藥物不良事件是否增加 [參見用法用量 (2.4)]。
草藥製劑	聖約翰草 (St. John's Wort) ( <i>hypericum perforatum</i> )	↓ PF-07321332/ritonavir	由於潛在的病毒學反應喪失和可能的抗藥性，禁止併用 [參見禁忌 (4)]。



表 1: 已確定及其他潛在重要的藥物交互作用

藥物類別	類別內的藥品	對濃度的影響	臨床說明
HMG-CoA 還原酶抑制劑	lovastatin, simvastatin	↑ lovastatin ↑ simvastatin	由於存在發生肌肉病變（包括橫紋肌溶解）的可能性，禁止併用 [參見禁忌 (4)]。  開始 PAXLOVID 前至少 12 小時停用 lovastatin 和 simvastatin。
HMG-CoA 還原酶抑制劑	atorvastatin, rosuvastatin	↑ atorvastatin ↑ rosuvastatin	在 PAXLOVID 治療期間考慮暫時停用 atorvastatin 和 rosuvastatin。
荷爾蒙避孕藥	ethinyl estradiol	↓ ethinyl estradiol	應考慮增加使用其他非荷爾蒙避孕方法。
免疫抑制劑	cyclosporine, tacrolimus, sirolimus	↑ cyclosporine ↑ tacrolimus ↑ sirolimus	建議對免疫抑制劑進行治療濃度監測。  如果不能密切監測免疫抑制劑血清濃度，避免使用 PAXLOVID。  避免同時使用 sirolimus 和 PAXLOVID。  如果併用，更多資訊請參見免疫抑制劑的單獨產品仿單。
長效 β-腎上腺素能受體促進劑	salmeterol	↑ salmeterol	不建議併用。併用可能導致 salmeterol 相關心血管不良事件的風險增加，包括 QT 延長、心悸和竇性心動過速。
麻醉鎮痛藥	fentanyl  methadone	↑ fentanyl  ↓ methadone	當 fentanyl 與 PAXLOVID 併用時，建議仔細監測治療和不良反應（包括潛在的致死性呼吸抑制）。  密切監測維持 methadone 治療的病人是否有戒斷作用的現象，並相應調整 methadone 劑量。

表 1: 已確定及其他潛在重要的藥物交互作用

藥物類別	類別內的藥品	對濃度的影響	臨床說明
PDE5 抑制劑	sildenafil (Revatio®) when used for pulmonary arterial hypertension	↑ sildenafil	由於sildenafil相關不良事件的可能性，包括視覺異常低血壓、勃起時間延長和暈厥，因此禁止併用 [參見禁忌 (4)]。
鎮靜/安眠藥	triazolam, oral midazolam	↑ triazolam ↑ midazolam	由於存在極度鎮靜和呼吸抑制的可能性，因此禁止併用 [參見禁忌 (4)]。
鎮靜/安眠藥	midazolam (消化道外給藥)	↑ midazolam	midazolam (消化道外給藥) 應在確保密切臨床監測和適當醫學管理 (如果出現呼吸抑制和/或鎮靜時間延長) 的條件下併用。應考慮降低midazolam的劑量，特別是在midazolam單次給藥超過一劑時。 更多資訊請參閱 midazolam 產品仿單。
全身性皮質類固醇	betamethasone, budesonide, ciclesonide, dexamethasone, fluticasone, methylprednisolone, mometasone, prednisone, triamcinolone	↑ corticosteroid	庫欣氏綜合症(Cushing's syndrome)和腎上腺抑制風險增加。應考慮使用替代皮質類固醇，包括beclomethasone 和 prednisolone。

a. 參見 PF-07321332 和 ritonavir 的藥物動力學、藥物交互作用研究 (12.3)。

## 8 特殊族群使用

### 8.1 懷孕

#### 風險總結

目前尚無妊娠期間使用 PF-07321332 的人體資料可用於評估主要出生缺陷、流產或母體或胎兒不良的藥物相關風險。已發表的關於孕婦使用 ritonavir 的觀察性研究未發現重大出生缺陷的風險增加。已發表的 ritonavir 研究不足以確定藥物相關的流產風險 (參見資料)。妊娠期間如不予治療，COVID-19 會對母嬰構成風險 (參見臨床注意事項)。

在 PF-07321332 的動物胚胎-胎兒發育研究中，妊娠母兔口服給予 PF-07321332，在全身暴露量 (AUC) 約為 PAXLOVID 的核准人體劑量臨床暴露量的 10 倍時，觀察到胎兒體重減輕。在 PF-07321332 的動物生殖研究中，在全身暴露量 (AUC) 為 PAXLOVID 的核准人體劑量臨床暴露量的 3 倍或 3 倍以上時，未觀察到其他不良發育結果 (參見資料)。

在 ritonavir 的動物生殖研究中，妊娠大鼠和母兔口服給予 ritonavir，劑量（依據體表面積轉換）或全身暴露量 (AUC) 為臨床劑量或 PAXLOVID 的核准人體劑量暴露量的 3 倍或 3 倍以上時，未觀察到不良發育結果的證據（參見資料）。

在適用人群中，主要出生缺陷和流產的估計背景風險不明。所有妊娠均面臨出生缺陷、流產或其他不良結果的風險。在美國一般人群中，臨床確認的妊娠中主要出生缺陷和流產的估計背景風險分別為 2 - 4% 和 15 - 20%。

## 臨床注意事項

### *疾病相關母體和/或胚胎/胎兒風險*

妊娠中的 COVID-19 與母體和胎兒的不良反應有關，包括子癲前症、子癲、早產、早期破水、靜脈血栓疾病和胎兒死亡。

## 資料

### *人體資料*

#### Ritonavir

基於抗反轉錄病毒妊娠登記的暴露於含 ritonavir 療程後活產的前瞻性報告（包括 3400 多例在妊娠早期暴露的活產嬰兒和 3500 多例在妊娠中期和晚期暴露的活產嬰兒），在亞特蘭大先天性缺陷專案 (MACDP) 的參考人群中，暴露於 ritonavir 後總體出生缺陷率與美國參考人群 2.7% 的背景出生缺陷率相比無差異。妊娠早期暴露於含 ritonavir 治療療程後，活產嬰兒出生缺陷的患病率為 2.3%（95% 置信區間 [CI]：1.9% - 2.9%），妊娠中期和晚期暴露於含 ritonavir 治療療程後，出生缺陷的患病率為 2.9%（95% CI：2.4% - 3.6%）。雖然 ritonavir 的胎盤轉移和胎兒體內檢測到的 ritonavir 濃度通常較低，但在臍帶血樣本和新生兒毛髮中觀察到了可檢出。

### *動物資料*

#### PF-07321332

在妊娠大鼠和兔子口服給予達 1000 mg/kg/天 PF-07321332 的劑量下，在器官形成期間 [大鼠妊娠後第 6 - 17 天和兔子妊娠後第 6 - 19 天]，進行胚胎-胎兒發育毒性研究。在大鼠 胚胎-胎兒發育 研究中未發現具生物學意義的發育反應。在最高劑量 1000 mg/kg/天時，PF-07321332 在大鼠的全身暴露量 (AUC<sub>24</sub>)，約為 PAXLOVID 的核准人體劑量臨床暴露量的 8 倍。在兔子 胚胎-胎兒發育 研究中，在 1000 mg/kg/天劑量下觀察到胎兒體重降低（降低 9%），但無顯著母體毒性結果。在 1000 mg/kg/天的劑量下，兔子的全身暴露量 (AUC<sub>24</sub>)約為 PAXLOVID 的核准人體劑量臨床暴露量的 10 倍。達最高試驗劑量 1000 mg/kg/天時，未觀察到其他顯著的發育毒性（畸形和胚胎-胎兒致死）。劑量為 300 mg/kg/天時未觀察到兔子的發育反應，該劑量的全身暴露量 (AUC<sub>24</sub>)約為 PAXLOVID 的核准人體劑量臨床暴露量的 3 倍。正在進行一項從大鼠妊娠後第 6 天至哺乳期第 20 天口服達 1000 mg/kg/天 PF-07321332 的產前和產後發育研究，目前僅獲得了截至產後第 56 天的期中資料。儘管比較 PF-07321332 給藥組與對照組動物出生的子代，於出生時未觀察到體重差異，但於出生後第 17 天則觀察到子代體重下降（雄性和雌性動物下降 8%）。出生後第 28 天至第 56 天，未觀察到子代體重存在顯著差異。1000 mg/kg/天劑量下的母體全身暴露量 (AUC<sub>24</sub>)約為 PAXLOVID 的核准人體劑量臨床暴露量的 8 倍。在 300 mg/kg/天劑量下未觀察到子代體重變化，該劑量全身暴露量 (AUC<sub>24</sub>)約為 PAXLOVID 的核准人體劑量臨床暴露量的 5 倍。

## Ritonavir

在器官形成期間，分別於妊娠後第 6 - 17 天和第 6 - 19 天口服給予妊娠大鼠（0、15、35 和 75 mg/kg/天）和兔子（0、25、50 和 110 mg/kg/天）ritonavir。全身暴露量 (AUC) 約為 PAXLOVID 核准人體劑量暴露量的 4 倍時，在大鼠和兔子中未觀察到 ritonavir 引起致畸性的證據。存在母體毒性時，大鼠全身暴露量約為 PAXLOVID 的核准人體劑量暴露量的 4 倍時，觀察到早期再吸收、骨化延遲和發育異常的發生率增加，以及胎兒體重下降。在大鼠（母體毒性劑量下）暴露量約為 PAXLOVID 的核准人體劑量暴露量的 5 倍時，也觀察到隱辜症的發生率略有增加。依據體表面積轉換因數，兔子在母體毒性劑量約為 PAXLOVID 的核准人體劑量 11 倍時，觀察到再吸收、窩仔數減少和胎兒體重下降。在一項大鼠產前和產後發育研究中，從妊娠後第 6 天到出生後第 20 天給予 0、15、35 和 60 mg/kg/天的 ritonavir，依據體表面積轉換因數，在 ritonavir 為 PAXLOVID 的核准人體劑量的 3 倍時，不會造成發育毒性。

## 8.2 哺乳

### 風險總結

關於 PF-07321332 是否可分泌至人或動物乳汁、對母乳餵養嬰兒的影響或對乳汁分泌的影響，目前尚無可取得的資料。在給予 PF-07321332 的大鼠的哺乳後代中觀察到體重暫時性下降（參見資料）。有限的已發表資料顯示，ritonavir 出現於乳汁中。尚無關於 ritonavir 對母乳餵養嬰兒產生的影響或藥物對泌乳量產生的影響的資料。應考慮母乳餵養的發育和健康益處，以及母親對 PAXLOVID 的臨床需求以及 PAXLOVID 或母體基礎狀況對母乳餵養嬰兒的任何潛在不良影響。感染 COVID-19 的哺乳期女性應遵循臨床指引的規定，以避免使嬰兒暴露於 COVID-19。

### 資料

在產前和產後發育研究中，給予妊娠大鼠 PF-07321332 的全身暴露量 (AUC<sub>24</sub>) 約為 PAXLOVID 的核准人體劑量臨床暴露量的 8 倍時，在子代觀察到體重下降（最高達 8%）。在母體全身暴露量 (AUC<sub>24</sub>) 約為 PAXLOVID 的核准人體劑量臨床暴露量的 5 倍時，未觀察到子代的體重變化。

## 8.3 具有生育能力的女性和男性

### 避孕

Ritonavir 的使用可能會降低複合荷爾蒙避孕藥的有效性。建議使用複合荷爾蒙避孕藥的病人使用有效的替代避孕方法或額外的屏障避孕方法 [參見藥物交互作用 (7.3)]。

## 8.4 兒童

PAXLOVID 未核准用於小於 12 歲或體重 < 40 kg 的兒童病人。PAXLOVID 在兒童病人中的安全性和有效性尚未確定。使用成人劑量在 ≥ 12 歲且體重至少為 40 kg 的病人中可導致 PF-07321332 和 ritonavir 的血清暴露量與在成人中觀察到的結果相當（因體重相似的成人亦被納入試驗 EPIC-HR 中） [參見不良反應 (6.1)、臨床藥理學 (12.3) 和臨床研究 (14)]。

## 8.5 老年人

PAXLOVID 的臨床研究包括 ≥ 65 歲的受試者，其資料有助於安全性和有效性的總體評估 [參見不良反應 (6.1) 和臨床研究 (14.1)]。在 EPIC-HR 中隨機接受 PAXLOVID 的受試者總數 (N = 1120) 中，13% 為 65 歲及以上，3% 為 75 歲及以上。

## 8.6 腎功能不全

腎功能不全病人中 PF-07321332 的全身暴露量隨著腎功能不全嚴重程度的增加而增加 [參見臨床藥理學 (12.3)]。

輕度腎功能不全病人不需要調整劑量。在中度腎功能不全 (eGFR ≥ 30 至 < 60 mL/min) 病人中，將 PAXLOVID 劑量降低至 150 mg PF-07321332 和 100 mg ritonavir，每日兩次，持續 5 天。處方應詳細說明 PAXLOVID 內每種活性成分的劑量。醫師/藥師應就腎功能不全病人的給藥說明提供建議 [參見病人諮詢資訊 (17)]。

在獲得更多資料之前，不建議重度腎功能不全 (基於 CKD-EPI 公式，eGFR < 30 mL/min) 病人使用本品；尚未確定重度腎功能不全病人的適當劑量。

## 8.7 肝功能不全

對於輕度 (Child Pugh A 級) 或中度 (Child Pugh B 級) 肝功能不全病人無需調整 PAXLOVID 劑量。尚無關於重度肝功能不全 (Child-Pugh C 級) 受試者使用 PF-07321332 或 ritonavir 的藥物動力學或安全性資料；因此，不建議重度肝功能不全病人使用 PAXLOVID [參見警告和注意事項 (5.2) 和臨床藥理學 (12.3)]。

## 10 過量

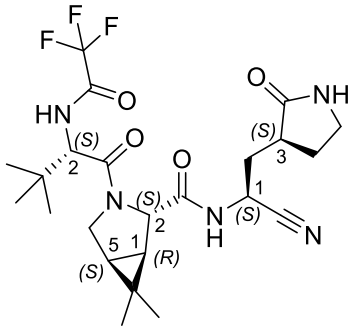
PAXLOVID 藥物過量的治療應包括一般支持性措施，包括監測生命徵象和觀察病人的臨床狀態。PAXLOVID 用藥過量沒有特效解毒劑。

## 11 說明

PAXLOVID 為 PF-07321332 錠劑與 ritonavir 錠劑組合包裝。PF-07321332 是一種 SARS-CoV-2 主要蛋白酶 (Mpro) 抑制劑，ritonavir 是一種 HIV-1 蛋白酶抑制劑和 CYP3A 抑制劑。

### PF-07321332

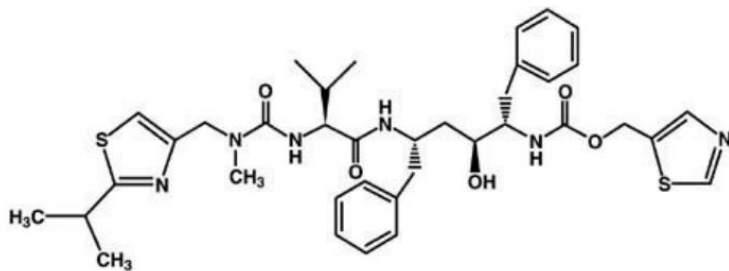
PF-07321332 活性成分的化學名稱為：(1R,2S,5S)-N-((1S)-1-Cyano-2-((3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethyl)-3-((2S)-3,3-dimethyl-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoyl)-6,6-dimethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxamide]。其分子式為 C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>，分子量為 499.54。PF-07321332 的結構式為：



PF-07321332 為速放膜衣錠。每顆含 150 mg PF-07321332，非活性成分如下：colloidal silicon dioxide、croscarmellose sodium、lactose monohydrate、microcrystalline cellulose 和 sodium stearyl fumarate。膜衣的成分如下：hydroxy propyl methylcellulose、iron oxide red、polyethylene glycol 和 titanium dioxide。

## Ritonavir

Ritonavir 的化學名為 10-Hydroxy-2-methyl-5-(1-methylethyl)-1-[2-(1-methylethyl)-4-thiazolyl]-3,6-dioxo-8,11-bis(phenylmethyl)-2,4,7,12-tetraazatridecan-13-oic acid, 5-thiazolylmethyl ester, [5S-(5R\*,8R\*,10R\*,11R\*)]。Ritonavir 的分子式為  $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$ ，分子量為 720.95。Ritonavir 的結構式為：



Ritonavir 為膜衣錠。每顆錠劑含有 100 mg ritonavir，其非活性成分如下：anhydrous dibasic calcium phosphate、colloidal silicon dioxide、copovidone、sodium stearyl fumarate 和 sorbitan monolaurate。膜衣的成分如下：colloidal silicon dioxide、hydroxypropyl cellulose、hypromellose、polyethylene glycol 400、polyethylene glycol 3350、polysorbate 80、talc 和 titanium dioxide。

## 12 臨床藥理學

### 12.1 作用機轉

PF-07321332 是一種 SARS-CoV-2 主要蛋白酶 (Mpro) 的擬肽抑制劑，也稱為 3C-like 蛋白酶 (3CLpro) 或 nsp5 蛋白酶。SARS-CoV-2 Mpro 的抑制使其無法處理多蛋白前驅物，進而避免病毒複製。在生物化學分析中，PF-07321332 抑制重組 SARS-CoV-2 Mpro 的活性， $K_i$  值為 3.1 nM， $IC_{50}$  值為 19.2 nM。以 X 射線晶體繞射法測定，發現 PF-07321332 可直接結合 SARS-CoV-2 Mpro 活性位點。

Ritonavir 是一種 HIV-1 蛋白酶抑制劑，但對 SARS-CoV-2 Mpro 無活性。Ritonavir 抑制經由 CYP3A 調節 PF-07321332 的代謝，使 PF-07321332 的血漿濃度增加。

### 12.3 藥物動力學

已經在健康受試者中研究了PF-07321332/ritonavir的藥物動力學。

Ritonavir作為藥物動力學增強劑與PF-07321332併用，可使 PF-07321332 的全身濃度更高，半衰期更長，進而滿足每日兩次給藥療程。

口服 PF-07321332/ritonavir後，在最高達 750 mg（單次給藥）和最高達 500 mg（多次給藥）的劑量範圍內，全身暴露量的增加似乎低於劑量增加比例。10 天每日兩次給藥在第 2 天達到穩定態，蓄積量大約 2 倍。PF-07321332/ritonavir的藥物動力學特性如表 2 所示。

表 2：健康受試者中 PF-07321332 和 ritonavir 的藥物動力學特性

	PF-07321332（與 ritonavir 併用時）	Ritonavir
<b>吸收</b>		
T <sub>max</sub> (h)，中位數	3.00 <sup>a</sup>	3.98 <sup>a</sup>
<b>分佈</b>		
與人血漿蛋白的結合%	69%	98-99%
血液/血漿比	0.60	0.14 <sup>c</sup>
V <sub>z</sub> /F (L)，平均值	104.7 <sup>b</sup>	112.4 <sup>b</sup>
<b>排除</b>		
主要排除途徑	腎臟排除 <sup>d</sup>	肝臟代謝
半衰期 (t <sub>1/2</sub> ) (h)，平均值	6.05 <sup>a</sup>	6.15 <sup>a</sup>
口服清除率 (CL/F)，平均值	8.99 <sup>b</sup>	13.92 <sup>b</sup>
<b>代謝</b>		
代謝途徑	極微 <sup>d</sup>	主要 CYP3A4、次要 CYP2D6
<b>排泄</b>		
糞便中的藥物相關物質%	49.6% <sup>e</sup>	86.4% <sup>f</sup>
尿液中的藥物相關物質%	35.3% <sup>e</sup>	11.3% <sup>f</sup>

- 代表健康受試者接受 300 mg PF-07321332（2 × 150 mg 錠劑）和 100 mg ritonavir 錠劑單次給藥後的數據。
- 300 mg PF-07321332（口服懸浮劑）和 100 mg ritonavir（錠劑），每日兩次，持續 3 天。
- 紅血球與血漿比率。
- PF-07321332 是一種 CYP3A4 的受質，但與 ritonavir 併用時的代謝清除率極低。
- 在 300 mg 口服懸浮劑用 100 mg ritonavir 增強後，在 -12 小時、0 小時、12 小時和 24 小時通過 <sup>19</sup>F-NMR 分析測定。
- 採用 600 mg <sup>14</sup>C-ritonavir 口服溶液給藥後，通過 <sup>14</sup>C 分析測定。

健康受試者中 PAXLOVID 的單次給藥藥物動力學資料如下所示（表 3）。

**表 3：健康受試者接受 300 mg/100 mg PF-07321332/ritonavir 單次給藥後，PF-07321332 的藥物動力學**

PK 參數 (單位)	PF-07321332 (N = 12)
C <sub>max</sub> (µg/mL)	2.21 (33)
AUC <sub>inf</sub> (µg*h/mL)	23.01 (23)
T <sub>max</sub> (h)	3.00 (1.02 - 6.00)
T <sub>1/2</sub> (h)	6.05 ± 1.79

代表 2 × 150 mg PF-07321332 錠劑的數據。除了 T<sub>max</sub> 的中位數 (範圍) 和 T<sub>1/2</sub> 的算術平均值 ± SD 以外，所有其他數值均為幾何平均值 (幾何 %CV)。

#### 食物對 PF-07321332 口服吸收的影響

與空腹狀態相比，PF-07321332 懸浮製劑與 ritonavir 錠劑同時給藥後，隨高脂餐給藥會適度增加 PF-07321332 的暴露量 (平均 C<sub>max</sub> 和平均 AUC<sub>last</sub> 分別增加約 15% 和 1.6%)。

#### 特殊族群

尚未根據年齡和性別評估 PF-07321332/ritonavir 的藥物動力學。

#### 兒童病人

小於 18 歲病人中 PF-07321332/ritonavir 的藥物動力學尚不明確。

使用群體 PK 模型，預計給藥方案根據體重校正後，在 12 歲及以上且體重至少 40 kg 的病人中產生的 PF-07321332 穩定態血漿暴露與在成人中觀察到的相當。

#### 種族或民族

日本受試者的全身暴露量在數值上低於西方受試者，但此差異沒有臨床意義。

#### 腎功能不全病人

一項在健康成年受試者和輕度 (eGFR ≥ 60 至 < 90 mL/min)、中度 (eGFR ≥ 30 至 < 60 mL/min) 和重度 (eGFR < 30 mL/min) 腎功能不全受試者中開展的開放性研究，比較了 PF-07321332 100 mg 單次口服給藥後在 -12、0、12 和 24 小時分別與 ritonavir 100 mg 併用的藥物動力學。與無腎功能不全的健康對照組相比，輕度腎功能不全病人中 PF-07321332 C<sub>max</sub> 和 AUC 分別高出 30% 和 24%，中度腎功能不全病人分別高出 38% 和 87%，重度腎功能不全病人分別高出 48% 和 204% (表 4)。

**表 4：腎功能不全對 PF-07321332/ritonavir 藥物動力學的影響**

	腎功能正常 (n = 8)	輕度腎功能不全 (n = 8)	中度腎功能不全 (n = 8)	重度腎功能不全 (n = 8)
C <sub>max</sub> (µg/mL)	1.60 (31)	2.08 (29)	2.21 (17)	2.37 (38)
AUC <sub>inf</sub> (µg*h/mL)	14.46 (20)	17.91 (30)	27.11 (27)	44.04 (33)
T <sub>max</sub> (h)	2.0 (1.0 - 4.0)	2.0 (1.0 - 3.0)	2.50 (1.0 - 6.0)	3.0 (1.0 - 6.1)
T <sub>1/2</sub> (h)	7.73 ± 1.82	6.60 ± 1.53	9.95 ± 3.42	13.37 ± 3.32

除了 T<sub>max</sub> 的中位數 (範圍) 和 t<sub>1/2</sub> 的算術平均值 ± SD 以外，所有其他數值均為幾何平均值 (幾何 %CV)。

#### 肝功能不全病人

在中度肝功能不全受試者中單次口服 100 mg PF-07321332，在 -12 小時、0 小時、12 小時和 24 小時用 100 mg ritonavir 增強效果，產生的暴露量與肝功能正常受試者相似 (表 5)。



表 5：肝功能不全對 PF-07321332/ritonavir 藥物動力學的影響

	肝功能正常 (n = 8)	中度肝功能不全 (n = 8)
C <sub>max</sub> (µg/mL)	1.89 (20)	1.92 (48)
AUC <sub>inf</sub> (µg*h/mL)	15.24 (36)	15.06 (43)
T <sub>max</sub> (h)	2.0 (0.6 - 2.1)	1.5 (1.0 - 2.0)
T <sub>1/2</sub> (h)	7.21 ± 2.10	5.45 ± 1.57

除了 T<sub>max</sub> 的中位數（範圍）和 t<sub>1/2</sub> 的算術平均值 ± SD 以外，所有其他數值均為幾何平均值（幾何 %CV）。

尚未在重度肝功能不全病人中進行 PF-07321332/ritonavir 研究。

#### PF-07321332 的藥物交互作用研究

體外資料顯示，PF-07321332 是人類 MDR1 (P-gp) 和 3A4 的受質，但不是人類 BCRP、MATE1、MATE2K、NTCP、OAT1、OAT2、OAT3、OCT1、OCT2、PEPT1、OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1 或 OATP4C1 的受質。

在臨床相關濃度下，PF-07321332 不會對 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 或 CYP2D6 產生可逆性體外抑制。PF-07321332 具有可逆性和時間依賴性抑制 CYP3A4 和抑制 MDR1 (P-gp) 的潛力。

在臨床相關濃度下，PF-07321332 不會誘導任何 CYP。

#### Ritonavir 的藥物交互作用研究

體外研究顯示，ritonavir 主要是 CYP3A 的受質。Ritonavir 似乎也是 CYP2D6 的受質，有助於形成 isopropylthiazole 氧化代謝物 M-2。

Ritonavir 是 CYP3A 的抑制劑，對 CYP2D6 影響較小。Ritonavir 似乎可誘導 CYP3A、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19 和 CYP2B6 以及其他酵素，包括葡萄糖醛酸基轉移酶。

PAXLOVID 與 itraconazole（CYP3A 抑制劑）和 carbamazepine（CYP3A 誘導劑）併用對 PF-07321332 AUC 和 C<sub>max</sub> 的影響總結見表 6（其他藥物對 PF-07321332 的影響）。

表 6：藥物交互作用：存在併用藥物時 PF-07321332 的藥物動力學參數

併用的藥物	劑量 (給藥計畫)		N	PF-07321332 藥物動力學參數的比值 (併用/單獨使用) (90% CI) ; 無影響 = 100	
	併用的藥物	PF-07321332/ ritonavir		C <sub>max</sub>	AUC <sup>a</sup>
Carbamazepine <sup>b</sup>	300 mg 每日兩次 (16 次給藥)	300 mg/100 mg 每日兩次 (5 次給藥)	9	56.82 (47.04, 68.62)	44.50 (33.77, 58.65)
Itraconazole	200 mg 每日一次 (8 次給藥)	300 mg/100 mg 每日兩次 (5 次給藥)	11	118.57 (112.50, 124.97)	138.82 (129.25, 149.11)

縮寫：AUC = 血漿濃度-時間曲線下面積；CI = 信賴區間；C<sub>max</sub> = 最高血漿濃度。

a. 對於 Carbamazepine，AUC = AUC<sub>inf</sub>，對於 Itraconazole，AUC = AUC<sub>tau</sub>。

b. 第 8 天至第 15 天，Carbamazepine 滴定至 300 mg，每日兩次 (例如，第 1 - 3 天 100 mg，每日兩次，第 4 - 7 天 200 mg，每日兩次)。

## 12.4 微生物學

### 抗病毒活性

PF-07321332 對 SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020 分離株) 感染之分化的正常人類支氣管上皮 (dNHBE) 細胞株表現出抗病毒活性，藥物暴露 3 天後，EC<sub>50</sub> 和 EC<sub>90</sub> 值分別為 62 nM 和 181 nM。

PF-07321332 對屬於  $\alpha$  (B.1.1.7)、 $\beta$  (B.1.351)、 $\gamma$  (P.1)、 $\delta$  (B.1.617.2) 和  $\lambda$  (C.37) 變異株的 SARS-CoV-2 分離株具有相似的細胞試驗抗病毒活性 (EC<sub>50</sub> 值  $\leq$  相對於 USA-WA1/2020 的 3 倍)。 $\beta$  (B.1.351) 變異株是最不具感受性的變異株，相對於 USA-WA1/2020 分離株，易感性降低約 3 倍。

沒有關於 PF-07321332 對 SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) 變異株活性的細胞試驗資料可用。然而，在生化測定中，與 USA-WA1/2020 酶相比，在 Omicron 變異株中發現的 Mpro P132H 置換未降低 PF-07321332 的活性 (K<sub>i</sub> 倍數變化  $< 1$ )。

### 動物試驗中對 SARS-CoV-2 的抗病毒活性

在適應 SARS-CoV-2 的 BALB/c 和 129 隻感染小鼠中，PF-07321332 顯示出抗病毒活性。與安慰劑給予的動物相比，在接種後 4 小時開始口服 PF-07321332 300 mg/kg 或 1000 mg/kg 每日兩次，或在接種後 12 小時口服 1000 mg/kg 每日兩次，導致肺部病毒濃度降低並改善疾病指標 (體重減輕和肺部病理學)。

### 抗病毒抗藥性

進行表型評估，在使用重組 Mpro 酶的生化測定中表徵自然發生的 SARS-CoV-2 Mpro 多態性對 PF-07321332 活性的影響。尚不清楚這些多態性的臨床意義，也不清楚生化測定的結果是否可預測細胞試驗中的抗病毒活性。以下 Mpro 胺基酸置換與 PF-07321332 活性降低有關 (K<sub>i</sub> 值高出  $\geq 3$  倍)：G15S (4.4 倍)、T135I (3.5 倍)、S144A (91.9 倍)、H164N (6.4 倍)、H172Y (233 倍)、Q189K

(65.4 倍) 和 D248E (3.7 倍)。G15S 存在於  $\lambda$  變異株中，其未降低細胞試驗中對 PF-07321332 的敏感性（相對於 USA-WA1/2020）。

此外，通過置換這些位點的丙胺酸並在生化測定中評估其對活性的影響，對未觀察到多態性的 3 個 SARS-CoV-2 Mpro 胺基酸位點進行了評估。這些 Mpro 胺基酸置換與 PF-07321332 活性降低有關（即  $K_i$  值升高）：Y54A（23.6 倍）、F140A（39.0 倍）和 E166A（33.4 倍）。這些 Mpro 位點置換的臨床意義尚不清楚。

使用小鼠肝炎病毒（MHV，用作替代物的一種  $\beta$  冠狀病毒）進行的 PF-07321332 細胞抗藥性選擇研究結果發現 Mpro 胺基酸置換 P15A、T50K、P55L、T129M 和/或 S144A。這些變化的臨床意義尚不清楚。P55L 和 S144A 置換的存在與 PF-07321332 敏感性降低有關（ $EC_{50}$  值高約 4 至 5 倍）。這些位置分別對應於 SARS-CoV-2 Mpro 中的 E55 和 S144。在生化測定中，僅 E55L 位點發生突變不會影響 PF-07321332 對 SARS-CoV-2 Mpro 的活性，而 S144A 可使 PF-07321332 活性降低 91.9 倍（基於  $K_i$  值）。

有限的 SARS-CoV-2 序列數據可用於觀察臨床試驗中 PF-07321332 的耐藥性。在具有可用序列分析資料的臨床試驗 EPIC-HR 中 4% (4/97) 接受 PF-07321332/ritonavir 治療的受試者出現 SARS-CoV-2 Mpro 置換，A260V (n = 3) 或 A260T (n = 1)。已有公開文獻中報告指出 A260T 和 A260V 置換是 SARS-CoV-2 序列中不常見的天然多態性（截至 2021 年 12 月 5 日）。在生化測定中，A260V Mpro 置換不會降低 PF-07321332 的活性（ $K_i$  倍數變化 < 1）。

基於 PF-07321332 與抗 SARS-CoV-2 單株抗體或 Remdesivir 的不同作用機制，預計其不具有交叉抗藥性。

## 13 非臨床毒理學

### 13.1 致癌、致突變、生育力損害

#### PF-07321332

尚未進行 PF-07321332 的致癌性研究。

在一系列體外和體內試驗中，包括使用 *S. typhimurium* 和 *E. coli* 的 Ames 細菌回復突變試驗、使用人類淋巴母細胞 TK6 細胞的體外微核試驗以及大鼠體內微核試驗，PF-07321332 的致突變或致染色體斷裂活性為陰性。

在一項生育力和早期胚胎發育研究中，雄性和雌性大鼠從交配前 14 天開始、整個交配期每日一次口服給予 60、200 或 1000 mg/kg/天劑量的 PF-07321332，雌性大鼠持續至妊娠後第 6 天，雄性大鼠總共給藥 32 次。在高達 1000 mg/kg/天的劑量下，對生育力、生殖能力或早期胚胎發育沒有影響，導致全身暴露量（ $AUC_{24}$ ）約為 PAXLOVID 的核准人體劑量暴露量的 4 倍。

#### Ritonavir

已對小鼠和大鼠進行 ritonavir 的致癌性研究。在雄性小鼠中，劑量為 50、100 或 200 mg/kg/天時，肝臟中腺瘤以及合併腺瘤和惡性腫瘤的發生率呈劑量依賴性增加。根據 AUC 測量結果，高劑量下的暴露量（於雄性動物）約為 PAXLOVID 的核准人體使用劑量下人體暴露量的 2 倍。在試驗劑量下，未在雌性動物中觀察到致癌作用。高劑量下的暴露量（於雌性動物）約為 PAXLOVID 的核准人體劑量下人體暴

露量的 4 倍。在以 7、15 或 30 mg/kg/天的劑量給藥的大鼠中，未見致癌作用。在本試驗中，高劑量下的暴露量約為 PAXLOVID 的核准人體劑量下人體暴露量的 36%。

在一系列體外和體內試驗中，包括使用 *S. typhimurium* 和 *E. coli* 的 Ames 細菌回復突變試驗、小鼠淋巴瘤試驗、小鼠微核試驗和人類淋巴細胞的染色體變異試驗，發現 ritonavir 的致突變性或致染色體斷裂活性為陰性。

Ritonavir 在大鼠的暴露量約為 PAXLOVID 的核准人體劑量人體暴露量的 2 倍（雄性）和 4 倍（雌性）時，未對其生育力產生影響。

## 13.2 動物毒理學和/或藥理學

PF-07321332 的研究包括大鼠（14 天）和猴子（15 天）的重複劑量毒性試驗。大鼠每日重複口服給藥，劑量高達 1000 mg/kg/天，導致非不良性血液學、肝臟和甲狀腺反應。所有血液學和凝血結果（如 PT 和 APTT 延長），均無臨床或顯微鏡檢查相關性，且所有結果均在 2 週恢復期結束時完全恢復。肝臟（極輕微至輕度門靜脈周圍肝細胞肥大和空泡形成）和甲狀腺（甲狀腺濾泡細胞肥大）結果與微粒體酶誘導的肝臟中甲狀腺激素清除率升高相關的繼發適應性反應一致，已知大鼠（相對於人類）對該機制特別敏感。在肝臟和甲狀腺中觀察到的所有異常結果的嚴重程度均較低，且均未發生臨床病理學參數的相關變化，所有的這些結果均可完全恢復。在高達 1000 mg/kg/天的劑量下未觀察到不良反應，導致之全身暴露量約為 PAXLOVID 核准人體劑量暴露量的 4 倍。猴子重複口服 PF-07321332 15 天後觀察到的相關結果僅限於嘔吐和纖維蛋白原增加。纖維蛋白原增加可能歸因於發炎狀態，但缺乏微觀相關性。在 600 mg/kg/天的高劑量下，猴子的全身暴露量約為 PAXLOVID 的核准人體劑量暴露量的 18 倍。

## 14 臨床研究

### 14.1 在可能進展為重症 COVID-19 疾病的高風險受試者中之有效性

用以支持 PAXLOVID 專案核准輸入(EUA)的資料，主要是根據 EPIC-HR (NCT04960202) 試驗的分析結果。EPIC-HR 是一項於實驗室確診 SARS-CoV-2 感染的非住院成年受試者中進行的第 II/III 期、隨機、雙盲、安慰劑對照試驗。納入條件為受試者≥ 18 歲，且至少具有以下 1 種會導致進展為重症之風險因素的疾病或情況：糖尿病、體重過重（BMI > 25）、慢性肺病（包括哮喘）、慢性腎臟疾病、目前吸煙、免疫抑制疾病或接受免疫抑制治療，心血管疾病、高血壓、鐮刀型貧血症、神經發育性疾病、活動性癌症、因醫療需求致機器依賴或無論是否合併其他疾病者之 60 歲或以上的受試者。EPIC-HR 試驗收納 COVID-19 症狀發作 5 天內之受試者。受試者按 1:1 比例，隨機分配至 PAXLOVID（PF-07321332/Ritonavir 300 mg/100 mg）組或安慰劑組，每 12 小時口服一次，持續 5 天。本試驗排除了曾感染過 COVID-19 者或曾接種過 COVID-19 疫苗者。試驗之主要療效指標是 28 天內發生因 COVID-19 相關原因住院或任何原因導致死亡之受試者比例，並於改良版意圖治療 (mITT) 分析群體（定義為所有在基礎期未接受或預期不會接受 COVID-19 單株抗體治療，且症狀發作 3 天內並接受試驗藥物治療者）、mITT1 分析群體（定義為所有在基礎期時未接受或預期不會接受 COVID-19 單株抗體治療，且症狀發作 5 天內並接受試驗藥物治療者）和 mITT2 分析群體（定義為所有症狀發作 5 天內且接受試驗藥物治療者）進行分析。

本試驗共收納 2246 位受試者，隨機分配至 PAXLOVID 組或安慰劑組。基礎期時受試者之平均年齡為 46 歲；51% 為男性；72% 為白人，5% 為黑人，14% 為亞洲人；45% 為西班牙裔或拉丁美洲裔；66% 的受試者在治療開始 3 天內（≤ 3）出現症狀；47% 的受試者在基準期時血清檢查呈陰性；平均 (SD) 基準

期病毒載量為 4.63 log<sub>10</sub> copies/mL (2.87)；26% 的受試者的基準期病毒載量 > 10<sup>7</sup>（單位）；6% 的受試者在隨機分配時接受或預期接受 COVID-19 單株抗體治療，此類受試者將從 mITT 和 mITT1 分析群體中排除。

PAXLOVID 和安慰劑兩組受試者於基礎期之人口統計學和疾病特徵的分布相似。

表 7 提供了主要療效指標於 mITT1 分析群體的結果。與安慰劑相比，PAXLOVID 於主要療效指標的風險相對降低了 88% (95% CI: 75%, 94%)。

**表 7：基礎期時未接受 COVID-19 單株抗體治療、COVID-19 症狀發作後 5 天內接受給藥的非住院成年病人的有效性結果（mITT1 分析群體）**

	<b>PAXLOVID</b> (N = 1039)	<b>安慰劑</b> (N = 1046)
28 天內時發生因 COVID-19 相關住院或任何原因死亡的比例		
n (%)	8 (0.8%)	66 (6.3%)
相對於安慰劑的降幅 <sup>a</sup> [95% CI]，%	-5.62 (-7.21, -4.03)	
28 天內的死亡率，%	0	12 (1.1%)

縮寫：CI = 信賴區間。

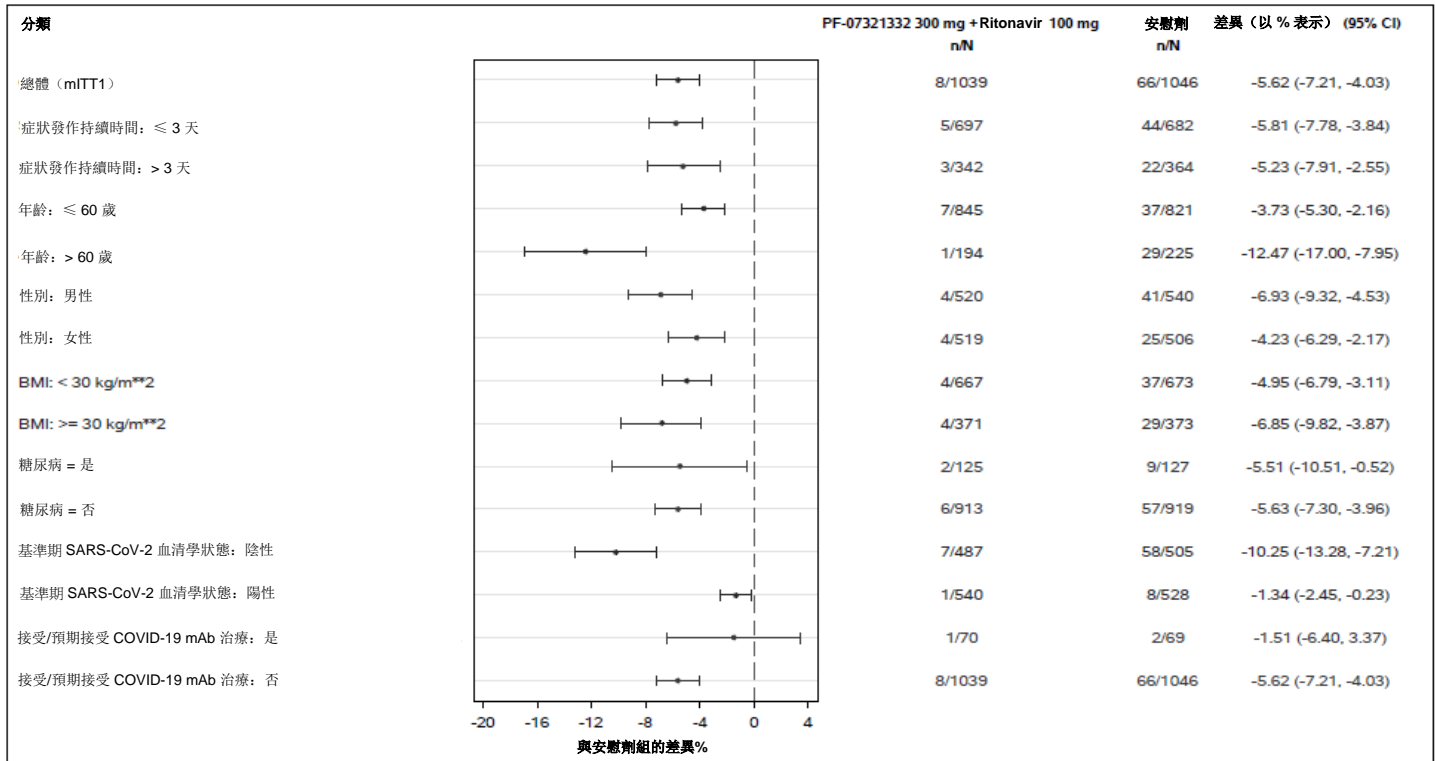
PAXLOVID 療效的確定主要是依據事先訂定的期間分析結果，即 780 位 mITT 群體之分析結果。其風險降低比例的估計值為 -6.3%，95% CI (-9.0%, -3.6%)，雙尾 p 值 < 0.0001。

a. 採用 Kaplan-Meier 方法計算每個治療組別 28 天內住院或死亡的受試者累積比例之估計值，但 28 天內沒有住院和死亡之受試者則於試驗終止時視為設限(censored)資料。

於 mITT 和 mITT2 分析群體中亦觀察到一致的結果。mITT 分析群體共收納 1379 位受試者。PAXLOVID 組的事件發生率為 5/697 (0.72%)，安慰劑組為 44/682 (6.45%)。兩個治療組的主要 SARS-CoV-2 變異株是 Delta (98%)，包括 21J、21A 和 21I 號進化枝。

在受試者次群體分析中觀察到相似的趨勢（見圖 1）。惟這些次群體分析是屬於探索性分析。

圖 1：至第 28 天，COVID-19 症狀發作後 5 天內接受給藥且因 COVID-19 相關住院或全因死亡的成人 (C4671005 試驗)



N = 分析群體中各類別之受試者人數。

所有類別均基於 mITT1 族體，惟是否接受 COVID-19 單株抗體治療類別之療效是基於 mITT2 群體。

如果在 Elecsys 抗 SARS-CoV-2 S 或 Elecsys 抗 SARS-CoV-2 (N) 測定中結果為陽性，則定義血清陽性。

上圖列出了 2 個治療組別間的比例差異及其差異之常態近似的 95% 信賴區間。

與安慰劑相比，PAXLOVID 治療使得 5 天內鼻咽樣本中病毒 RNA 濃度下降約 0.9 個 log<sub>10</sub> copies/mL，在 mITT、mITT1 和 mITT2 分析群體中觀察到相似的結果。

## 16 供應方式/儲存和處理

### 供應方式

PAXLOVID 採用 PF-07321332 錠劑與 ritonavir 錠劑組合包裝。

- PF-07321332 150 mg 錠劑為橢圓形、粉紅色速放膜衣錠，一側刻有“PFE”字樣，另一側刻有“3CL”字樣。
- Ritonavir 100 mg 錠劑為白色橢圓形膜衣錠，一側刻有“H”字樣和另一側刻有“R9”。

PF-07321332 錠劑和 ritonavir 錠劑裝於同一個泡殼卡內的單獨泡殼中。

每盒含 30 顆錠劑，分成 5 日劑量泡殼卡 (NDC 編號：0069-1085-30)。

每日泡殼卡 (NDC 編號：0069-1085-06) 含 4 顆 PF-07321332 錠劑 (各 150 mg) 和 2 顆 ritonavir 錠劑 (各 100 mg)，說明需要在早晨和晚上分別服用哪些錠劑。

## 儲存和處理

儲存於 25°C 以下。

## **17 病人諮詢須知**

作為一名醫療保健專業人士，在給予 PAXLOVID 前，您必須與病人和/或護理人員溝通符合“病人、父母和照護者說明書”的資訊，並向其提供本情況說明書的副本。

### 腎功能不全病人用藥

輕度腎功能不全病人不需要調整劑量。

為確保中度腎功能不全病人的給藥劑量適當，指導這些病人服用一顆 150 mg PF-07321332 錠劑和一顆 100 mg ritonavir 錠劑，每日兩次，持續 5 天。指導病人藥師更改每日泡殼卡，以確保病人接受正確劑量。

尚未確定重度腎功能不全病人的適當劑量 [參見用法用量 (2.2)、特殊族群使用 (8.6) 和臨床藥理學 (12.3)]。

### 藥物交互作用

告知病人 PAXLOVID 可能與某些藥物發生交互作用，禁止與某些藥物併用；因此，應建議病人向其醫療照護提供者報告任何處方、非處方藥物或草藥產品的使用 [參見用法用量 (2.4)、禁忌 (4)、警告和注意事項 (5.1) 以及藥物交互作用 (7)]。

### 用藥說明

告知病人按照指導服用 PAXLOVID。PAXLOVID 可與食物併服，亦可不與食物併服。建議病人整顆吞服所有 PAXLOVID 錠劑，不要咀嚼、分開或壓碎錠劑。提醒病人完成整個 5 天療程的重要性，並依中央流行疫情指揮中心規定接受隔離，以最大限度地清除病毒並最大限度地減少 SARS-CoV-2 的傳播。如果病人在預計服藥的 8 小時內漏服一劑 PAXLOVID，病人應儘快服藥並恢復正常的給藥療程。如果病人漏服一劑藥物的時間超過 8 小時，則不應補用漏服的劑量，而應按照常規用藥時間服用下一劑藥物。病人不應因補足漏服的劑量而服用雙倍劑量的藥物 [參見用法用量 (2.1)]。

## **18 製造商資訊**

如有一般問題，請訪問該網站或致電下方的電話號碼：

網址

[www.COVID19oralRx.com](http://www.COVID19oralRx.com)



有關 PAXLOVID 的醫學資訊可洽輝瑞大藥廠處方藥物諮詢，電話：02-5575-2000。

USPI 202112-2

版本日期：2022 年 1 月 26 日



向您提供本說明書，是因為您的醫療照護提供者認為有必要為您提供 PAXLOVID 以治療由 SARS-CoV-2 病毒所引起的輕度至中度新型冠狀病毒疾病 (COVID-19)。本說明書包括了幫助您瞭解使用您已收到接受或可能會接受 PAXLOVID 的風險和效益資訊。如果您有任何問題，請與您的醫療照護提供者討論您的選項。

## COVID-19 是什麼？

COVID-19 是由一種稱為冠狀病毒的病毒所引起。您會因與另一位感染病毒的人密切接觸而感染。

COVID-19 疾病的範圍可從非常輕微到嚴重（包括導致死亡）。雖然到目前為止的資訊顯示大多數 COVID-19 疾病是為輕微，但還是可能發生嚴重疾病，並可能會導致您的一些其他疾病狀況惡化。年長者和所有年齡層中罹患嚴重、長期（慢性）疾病（如心臟病、肺部疾病和糖尿病）的人，因罹患 COVID-19 而導致需住院的風險似乎較高。

## PAXLOVID 是什麼？

PAXLOVID 為一專案核准輸入藥品，適用於治療發病 5 天內，具有重症風險因子的成人與 12 歲以上且體重至少 40 公斤兒童輕度至中度新型冠狀病毒疾病(COVID-19)確診者。PAXLOVID 仍在進行研究中，目前關於使用 PAXLOVID 治療輕度至中度 COVID-19 病人的安全性和有效性的資訊仍有限。

## 開始服用 PAXLOVID 前，我應該告知醫療照護提供者那些資訊？

如果您有以下情況，請告訴您的醫療照護提供者：

- 有任何過敏
- 有肝臟或腎臟方面的疾病
- 已經懷孕或計劃要受孕
- 正在母乳哺餵孩子
- 有任何嚴重的疾病

請將所有您使用中的藥物告知您的醫療照護提供者，包括處方藥物、非處方藥物、維生素和草藥類補充劑。

有些藥物可能與 PAXLOVID 產生交互作用並可能會導致嚴重的副作用。請列出您的藥物清單，以便在您取得新的藥物時，向您的醫療照護提供者和藥師出示。

您可以向您的醫療照護提供者或藥師請求與 PAXLOVID 交互作用的藥物清單。請勿在沒有告訴您的醫療照護提供者的情況下開始服用新的藥物。您的醫療照護提供者可以告訴您，PAXLOVID 與其他藥物一起服用是否安全。

如果您正在服用複方荷爾蒙避孕藥，請告訴您的醫療照護提供者。PAXLOVID 可能會影響您避孕藥丸的作用。具生育力的女性應使用另一種有效的替代避孕方式或額外的阻隔避孕法。如果您對可能適合您的避孕方法有任何疑問，請與您的醫療照護提供者討論。

## 我要如何服用 PAXLOVID ？

- PAXLOVID 由 2 種藥物組成：PF-07321332 和 ritonavir。
  - 每天口服 2 次（早上和晚上）2 顆粉紅色 PF-07321332 錠劑和 1 顆白色 ritonavir 錠劑，持續 5 天。針對每次劑量，同時服用所有 3 顆錠劑。
  - 如果您患有腎臟疾病，請與您的醫療照護提供者討論。您可能會需要不一樣的劑量。
- 錠劑應整粒吞服。不得咀嚼、破壞或壓碎錠劑。
- 可隨餐或空腹服用 PAXLOVID。
- 即使您感覺好多了，請勿在沒有和您的醫療照護提供者討論的情況下停止服用 PAXLOVID。
- 如果您在平常服用的 8 小時內漏服一劑 PAXLOVID，一旦您記起來就請立即服用它。如果您漏服一劑超過 8 小時，請跳過漏服的劑量，並在您例行的時間服用下一劑。請勿同時服用 2 劑 PAXLOVID。
- 如果您服用太多 PAXLOVID，請立即聯絡您的醫療照護提供者或前往最近的醫院急診室。
- 如果您正在服用含 ritonavir 或 cobicistat 的藥物來治療 C 型肝炎或人類免疫缺陷病毒 (HIV)，您應該繼續服用由醫療照護提供者開立給您的藥物。

如果您感覺沒有改善或 5 天後感覺惡化，請與您的醫療照護提供者討論。

### 誰通常不應該服用 PAXLOVID？

如果有以下情況，請勿服用 PAXLOVID：

- 您對 PF-07321332、ritonavir 或 PAXLOVID 中的任何成分過敏。
- 您正在使用以下任何一種藥物：
  - Alfuzosin
  - Pethidine、piroxicam、propoxyphene
  - Ranolazine
  - Amiodarone、dronedarone、flecainide、propafenone、quinidine
  - Colchicine
  - Lurasidone、pimozide、clozapine
  - Dihydroergotamine、ergotamine、methylergonovine
  - Lovastatin、simvastatin
  - 用於肺動脈高壓 (PAH) 的 sildenafil (Revatio®)
  - Triazolam、口服 midazolam
  - Apalutamide
  - Carbamazepine、phenobarbital、phenytoin
  - Rifampin
  - 聖約翰草 (St. John's Wort (*hypericum perforatum*))

與這些藥物一起服用 PAXLOVID 可能會導致嚴重或危及生命的副作用或影響 PAXLOVID 的作用方式。

如果與 PAXLOVID 一起服用，並不是只有這些藥物可能會導致嚴重副作用。PAXLOVID 可能會增加或減少多種其他藥物的濃度。請務必告訴您的醫療照護提供者您正在使用的所有藥物，這非常重要，因為在您服用 PAXLOVID 時，可能需要進行額外的實驗室檢測或變更其他藥物的劑量。您的醫療照護提供者也可能會告訴您有關需要注意的特定症狀，這可能表示您需要停止或減少某些其他藥物的劑量。

### PAXLOVID 可能產生的重要副作用有哪些？

## **PAXLOVID 可能的副作用是：**

- **肝臟問題。**如果您有以下任何肝臟問題的徵兆和症狀，請立即告知您的醫療照護提供者：食慾不振、皮膚和眼白變黃（黃疸）、深色尿液、淺色糞便和皮膚搔癢，胃部（腹部）疼痛。
- **對 HIV 藥物的抗藥性。**如果您有未經治療的 HIV 感染，在未來 PAXLOVID 也可能會導致有些 HIV 藥物無法發揮作用。
- **其他可能副作用包括：**
  - 味覺改變
  - 腹瀉
  - 高血壓
  - 肌肉疼痛

這些並非 PAXLOVID 所有的可能副作用。沒有很多人服用過 PAXLOVID，也可能會發生嚴重和非預期的副作用。PAXLOVID 仍在進行研究中，因此目前還不知道所有的風險。

## **還有什麼其他的治療選擇？**

目前也有其他療法被核准用於治療 COVID-19，如果需要更多資訊，請參見衛生福利部疾病管制署或食品藥物管理署網站，或洽詢您的醫療照護人員。

您可以選擇是否使用 PAXLOVID 進行治療。如果您決定不接受或不讓您的孩子接受，也不會改變您的標準醫療照護。

## **如果我已懷孕或正在哺乳怎麼辦？**

目前沒有使用 PAXLOVID 治療懷孕女性或正在哺乳中母親的經驗。對於母親和未出生的嬰兒，服用 PAXLOVID 的效益可能超過治療的風險。如果您已懷孕，請與您的醫療照護提供者討論您的選項和具體情況。

建議您在服用 PAXLOVID 時使用有效的阻隔避孕法或不進行性行為。

如果您正在哺乳，請與您的醫療照護提供者討論您的選項和具體情況。

## **我如何通報 PAXLOVID 的副作用？**

如果有任何困擾您或持續未緩解的副作用，請聯絡您的醫療照護提供者。

## **我應如何儲存 PAXLOVID？**

在室溫下儲存 PAXLOVID 錠劑，溫度為 25°C 以下。

## **我如何才能瞭解關於 COVID-19 的更多資訊？**

- 請詢問您的醫療照護提供者。
- 造訪衛生福利部疾病管制署網站  
<https://www.cdc.gov.tw/Disease/SubIndex/N6XvFa1YP9CXYdB0kNSA9A>

## 額外資訊

有關一般問題，請造訪網站或致電以下提供的電話號碼：



您也可以致電輝瑞大藥廠處方藥物諮詢，電話：02-5575-2000。以瞭解更多資訊。

USPI 202112-2

版本日期：2022 年 1 月 26 日