

PAXLOVID 已由輝瑞大藥廠股份有限公司取得衛生福利部核發藥品許可證，其核准之主要輸入來源國家與專案核准輸入(EUA)有所不同；考量 COVID-19 疫情不確定性並配合衛生福利部疾病管制署防疫策略，暫維持原 PAXLOVID 專案核准輸入使用，以確保該藥品可及時供應。

警語：PAXLOVID 的重要藥物交互作用

- PAXLOVID 包括 ritonavir，此為一種強效 CYP3A 抑制劑，可能導致某些併用藥物的血中暴露量顯著增加，進而造成潛在嚴重、危及生命或致命事件 [參見禁忌 (4)、警語及注意事項 (5.1)，以及藥物交互作用 (7)]。
- 開立 PAXLOVID 處方前：1) 檢查病人服用的所有藥物，以評估與類似 PAXLOVID 的強效 CYP3A 抑制劑之間潛在的藥物交互作用，並且 2) 確定併用藥物是否需要調整劑量、中斷劑量和/或進行額外監測 [參見藥物交互作用 (7)]。
- 考量 PAXLOVID 治療在減少住院和死亡方面的益處，以及每個病人的潛在藥物交互作用風險是否可以適當處置 [參見警語及注意事項(5.1)、藥物交互作用(7)和臨床研究 (14)]。

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 [參見臨床研究 (14.3)]。
- 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 的重要用法用量資訊

PAXLOVID 為 nirmatrelvir 錠劑與 ritonavir 錠劑組合包裝：

PAXLOVID (nirmatrelvir；ritonavir) 組合包裝為口服使用 300 mg；100 mg [參見用法用量 (2.2)]。

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

處方應詳細說明 PAXLOVID 內每種活性成分的劑量 [參見用法用量 (2.2、2.3)]。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，即使初期 COVID-19 症狀輕微。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 (nirmatrelvir 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 建議劑量

PAXLOVID 的建議劑量為 300 mg nirmatrelvir (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。

2.3 腎功能不全病人的劑量

輕度腎功能不全 (eGFR ≥ 60 至 < 90 mL/min) 病人建議無需調整劑量。在中度腎功能不全 (eGFR ≥ 30 至 < 60 mL/min) 病人中，PAXLOVID 的劑量為 150 mg nirmatrelvir (一顆 150 mg 錠劑) 和 100 mg ritonavir (一顆 100 mg 錠劑)，兩種錠劑併用，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。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)]。

2.4 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 (Child-Pugh C 級) 肝功能不全受試者使用 nirmatrelvir 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)]。

3 劑型和劑量

PAXLOVID 為 nirmatrelvir 錠劑與 ritonavir 錠劑組合包裝。

- Nirmatrelvir 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 nirmatrelvir。
- 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（nirmatrelvir 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 與以下藥物併用，包括主要由 CYP3A 代謝且濃度升高與嚴重和/或危及生命反應相關之藥物，以及顯著降低 nirmatrelvir 或 ritonavir 血漿濃度，可能與失去病毒學反應和抗藥性相關的強效 CYP3A 誘導劑藥物。還有部分其他藥物與 PAXLOVID 併用應避免，和/或建議調整劑量、中斷劑量或進行治療監測。本章節中列出的藥物為指引，並非所有可能與 PAXLOVID 禁止併用藥物的完整列表。醫療照護提供者應查閱其他適當的資源，如交互作用藥物的仿單，以獲得關於併用強效 CYP3A 抑制劑（如 PAXLOVID）的給藥或監測之全面的資訊 [參見藥物交互作用 (7.3)]：

主要由 CYP3A 代謝，並且其濃度升高與嚴重和/或危及生命反應相關之藥物 [參見藥物交互作用 (7.3)] 包括：

- α 1 - 腎上腺素能受體拮抗劑：alfuzosin
- 抗心絞痛藥：ranolazine
- 抗心律不整藥：amiodarone、dronedarone、flecainide、propafenone、quinidine
- 抗痛風：colchicine（針對腎和/或肝功能不全的病人 [參見表 1、藥物交互作用 (7.3)]）
- 抗精神病藥：lurasidone、pimozide
- 良性攝護腺肥大藥：silodosin
- 心血管藥：eplerenone、ivabradine
- 麥角衍生物：dihydroergotamine、ergotamine、methylergonovine
- HMG-CoA 還原酶抑制劑：lovastatin、simvastatin（可以暫時停用這些藥物，以允許使用 PAXLOVID [參見表 1、藥物交互作用 (7.3)]）
- 免疫抑制劑：voclosporin
- 微粒三酸甘油酯傳送蛋白抑制劑：lomitapide
- 偏頭痛藥：eletriptan、ubrogepant
- 礦物性皮質激素受體拮抗劑：finerenone
- 類鴉片拮抗劑：naloxegol
- 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
- 血清素受體 1A 致效劑/血清素受體 2A 拮抗劑：flibanserin
- 血管加壓受體拮抗劑：tolvaptan

顯著降低 nirmatrelvir 或 ritonavir 血中濃度的強效 CYP3A 誘導劑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、primidone、phenytoin
- 囊腫纖維化跨膜傳導調節蛋白增效劑：lumacaftor/ivacaftor
- 抗分枝桿菌藥物：rifampin、rifapentine
- 草藥：聖約翰草 (St. John's Wort (*hypericum perforatum*))

5 警語和注意事項

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（含 ritonavir，一種強效 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。

誘導 CYP3A 的藥物可能會降低 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。
- PAXLOVID 的治療作用喪失和可能的病毒抗藥性。

曾有報告指出接受 PAXLOVID 治療的病人因藥物交互作用發生嚴重、危及生命和/或致命的不良反應。最常通報造成嚴重不良反應的併用藥物為鈣調磷酸酶抑制劑（例如，tacrolimus、環孢菌素），其次是鈣通道阻斷劑。

開立 PAXLOVID 處方前，檢視病人服用的所有藥物，以評估潛在的藥物交互作用，並確定併用藥物是否需要調整劑量、中斷劑量和/或進行額外監測（例如鈣調磷酸酶抑制劑）[參見禁忌(4)和藥物交互作用(7)]。具有臨床意義的藥物交互作用見表 1，包括禁忌藥物。表 1 中列出的藥物為指引，並非所有可能與 PAXLOVID 交互作用藥物的完整列表。

考量 PAXLOVID 治療在減少住院和死亡方面的益處，以及每個病人的潛在藥物交互作用風險是否可以適當處置 [參見藥物交互作用(7)和臨床研究(14)]。

5.2 過敏反應

曾通報使用 PAXLOVID 發生全身過敏性反應、嚴重皮膚反應（包括毒性表皮溶解症 [TEN] 及 Stevens-Johnson 綜合症），以及其他過敏反應[參見不良反應(6.2)]。如果發生臨床顯著過敏反應或全身過敏性反應的徵兆和症狀，立即停用 PAXLOVID 及開始採取適當用藥和/或支持照護。

5.3 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。

5.4 產生人類免疫缺陷病毒 1 (HIV-1) 抗藥性的風險

由於 nirmatrelvir 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 [參見禁忌(4)和藥物交互作用(7)]。

6 不良反應

以下臨床重要不良反應亦於本仿單的其他章節進行說明：

- 過敏反應 [參見警語和注意事項(5.2)]

6.1 臨床試驗經驗

由於臨床試驗在多種不同條件下執行，藥品臨床試驗中觀察到的不良反應發生率，無法和另一種藥品在臨床試驗中的發生率直接比較，且可能無法反應實務中的發生率。

PAXLOVID 的安全性係根據兩項試驗受試者為 18 歲及以上，且實驗室確診具有 SARS-CoV-2 感染之有症狀成人受試者的第 2/3 期隨機分配、安慰劑對照試驗而定。兩項試驗中的受試者在症狀發作後 5 天內每 12 小時接受一次 PAXLOVID (nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg) 或安慰劑，共 5 天，用於治療輕度至中度 COVID-19 [參見臨床研究(14)]：

- 試驗 C4671005 (EPIC-HR) 納入有進展為重症的高風險受試者。
- 試驗 C4671002 (EPIC-SR) 納入有進展為重症的標準風險受試者（先前未接種疫苗，具有標準風險；或完整接種疫苗，具有至少 1 個進展為重症之風險因子的受試者）。

不良反應為受試者接受試驗藥物治療期間以及最後一劑試驗治療後 28 天內通報的不良事件。

試驗 C4671005 (EPIC-HR) 中有 1,038 名受試者接受了 PAXLOVID，有 1,053 名受試者接受了安慰劑。最常見的不良反應（PAXLOVID 組的發生率 $\geq 1\%$ 且發生頻率高於安慰劑組）為味覺障礙（分別為 5% 和 $<1\%$ ）以及腹瀉（分別為 3% 和 2%）。

在試驗 C4671002 (EPIC-SR)，接種過疫苗或未接種疫苗且具有標準風險的受試者，或已完整接種疫苗且具有至少 1 項進展為重症之風險因子的受試者中，有 540 名受試者接受 PAXLOVID 和 528 名受試者接受安慰劑。觀察到的不良反應與在 EPIC-HR 中觀察到的一致。

6.2 授權後使用經驗

PAXLOVID 於授權後使用期間曾發現下列不良反應。

免疫系統疾病：急性過敏、過敏反應 [參見警語和注意事項(5.2)]。

皮膚和表皮組織疾病：毒性表皮溶解症、Stevens-Johnson 綜合症 [參見警語和注意事項(5.2)]

神經系統疾病：頭痛

血管疾病：高血壓

胃腸疾病：腹痛、噁心、嘔吐

全身性疾患及給藥部位狀況：不適

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

專案輸入藥品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衛生福利部疾病管制署規定，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 (nirmatrelvir 與 ritonavir 組合包裝) 是 CYP3A 的強效抑制劑、及 CYP2D6、P-gp 和 OATP1B1 的抑制劑。併用 PAXLOVID 和主要由 CYP3A 以及 CYP2D6 代謝的藥物，或由 P-gp 或 OATP1B1 運輸的藥物，可能增加此類藥物的血漿濃度，並且增加不良事件的風險。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) 和藥物交互作用 (7.3) 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

Nirmatrelvir 和 ritonavir 是 CYP3A 受質；因此，誘導 CYP3A 的藥物可能會降低 nirmatrelvir 和 ritonavir 的血漿濃度並降低 PAXLOVID 的治療效果 [參見禁忌 (4) 和藥物交互作用 (7.3) 表 1]。

7.3 已確定的和其他潛在重要的藥物交互作用

表 1 提供了一份有臨床意義的藥物交互作用列表，包括禁忌藥物 [參見禁忌 (4) 和警語和注意事項 (5.1)]。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其他適當的資源，如交互作用藥物的仿單，以獲得關於併用強效 CYP3A 抑制劑（如 ritonavir）的給藥或監測之全面的資訊。

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
α1-腎上腺素受體拮抗藥	alfuzosin	↑ alfuzosin	可能會導致嚴重的低血壓，故禁止併用 [參見禁忌 (4)]。
α1-腎上腺素受體拮抗藥	tamsulosin	↑ tamsulosin	避免與 PAXLOVID 合併使用。
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, dronedarone, 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	lidocaine (全身性給予)、disopyramide	↑ 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	↓ nirmatrelvir/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
抗癌藥	abemaciclib, ceritinib, dasatinib, encorafenib, ibrutinib, ivosidenib, neratinib, nilotinib, venetoclax, vinblastine, vincristine	↑ anticancer drugs	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。
抗凝血劑	warfarin rivaroxaban dabigatran ^a apixaban	↑↓ warfarin ↑ rivaroxaban ↑ dabigatran ↑ apixaban	如果需要與 warfarin 併用，請密切監測國際標準化比值 (INR)。 使用 rivaroxaban 會增加出血風險。應避免同時使用。 使用 dabigatran 會增加出血風險。根據 dabigatran 的適應症和腎功能，應減少 dabigatran 劑量或應避免併用。更多資訊請參閱 dabigatran 產品仿單。 併用 P 糖蛋白 (P-gp) 和強效 CYP3A 抑制劑會使血中 apixaban 的濃度升高，增加出血風險。併用 apixaban 與 PAXLOVID 的給藥建議取決於 apixaban 的劑量。更多資訊請參閱 apixaban 產品仿單。
抗痙攣劑	carbamazepine ^a , phenobarbital, primidone, phenytoin	↓ nirmatrelvir/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
抗痙攣劑	clonazepam	↑ 抗痙攣劑	與 PAXLOVID 併用時，可能需要降低 clonazepam 的劑量，並建議進行臨床監測。
抗憂鬱劑	bupropion trazodone	↓ bupropion and active metabolite hydroxy-bupropion ↑ trazodone	監測對 bupropion 的臨床反應。 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, ketoconazole, isavuconazonium sulfate, itraconazole ^a	↓ voriconazole ↑ ketoconazole ↑ isavuconazonium sulfate ↑ itraconazole ↑ nirmatrelvir/ritonavir	應避免與 voriconazole 同時使用。 更多資訊請參見 ketoconazole、isavuconazonium sulfate 及 itraconazole 產品仿單。 不需要降低 nirmatrelvir/ritonavir 劑量。
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	atazanavir, darunavir, 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。應監測 PAXLOVID 或蛋白酶抑制劑不良事件增加。

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	efavirenz, maraviroc, nevirapine, zidovudine, bictegravir/ emtricitabine/ tenofovir	↑ efavirenz ↑ maraviroc ↑ nevirapine ↓ 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, rifapentine	↓ nirmatrelvir/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,	↑ lurasidone ↑ pimozide	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 clozapine	↑ quetiapine ↑ clozapine	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。 如果需要併用，考慮降低 clozapine 的劑量並監測不良反應。
良性攝護腺肥大藥	silodosin	↑ silodosin	由於存在姿勢性低血壓的可能性，而禁止併用 [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
鈣通道阻斷劑	amlodipine, diltiazem, felodipine, nicardipine, nifedipine, verapamil	↑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，請參考個別的產品仿單瞭解更多資訊。
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。
心血管藥	eplerenone ivabradine	↑ eplerenone ↑ ivabradine	由於存在高血鉀症的可能性，而禁止與 eplerenone 併用 [參見禁忌 (4)]。 由於存在心搏過緩或傳導障礙的可能性，而禁止與 ivabradine 併用 [參見禁忌 (4)]。
心血管藥	aliskiren, ticagrelor, vorapaxar, clopidogrel cilostazol	↑ aliskiren ↑ ticagrelor ↑ vorapaxar ↓ clopidogrel active metabolite ↑ cilostazol	避免與 PAXLOVID 併用。 建議調整 cilostazol 的劑量。更多資訊請參閱 cilostazol 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
主要由 CYP3A 代謝的皮質類固醇	betamethasone, budesonide, ciclesonide, dexamethasone, fluticasone, methylprednisolone, mometasone, triamcinolone	↑ corticosteroid	與皮質類固醇（所有給藥途徑）併用，其中強效 CYP3A 抑制劑的暴露顯著增加，會增加庫欣氏綜合症和腎上腺抑制的風險。然而，短期使用強效 CYP3A 抑制劑，發生庫欣氏綜合症和腎上腺抑制的風險較低。 應考慮使用替代皮質類固醇，包括 beclomethasone、prednisone 和 prednisolone。
囊腫纖維化跨膜傳導調節蛋白增效劑	lumacaftor/ivacaftor	↓ nirmatrelvir/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)]。
囊腫纖維化跨膜傳導調節蛋白增效劑	ivacaftor elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor tezacaftor/ivacaftor	↑ ivacaftor ↑ elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor ↑ tezacaftor/ivacaftor	與 PAXLOVID 併用時減少劑量。更多資訊請參見個別的產品仿單。
雙基胜肽酶 4 (DPP4) 抑制劑	saxagliptin	↑ saxagliptin	建議調整 saxagliptin 的劑量。更多資訊請參見 saxagliptin 產品仿單。
內皮素受體拮抗劑	bosentan	↑ bosentan ↓ nirmatrelvir/ritonavir	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)]。

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
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 濃度升高可導致丙胺酸轉胺酶 (ALT) 升高。 Glecaprevir/pibrentasvir 避免與 PAXLOVID 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。
草藥製劑	聖約翰草 (St. John's Wort) (<i>hypericum perforatum</i>)	↓ nirmatrelvir/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)]。
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)]。 如考量 PAXLOVID 治療有醫療上的必要性，則開始 PAXLOVID 前至少 12 小時、在 PAXLOVID 治療 5 天期間以及完成 PAXLOVID 治療後的 5 天內，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。在 PAXLOVID 治療之前或之後都不需要停用 atorvastatin 和 rosuvastatin。

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
荷爾蒙避孕藥	ethinyl estradiol	↓ ethinyl estradiol	在 PAXLOVID 治療 5 天期間以及直到停用 PAXLOVID 治療後的一個月經週期，應考慮增加使用其他非荷爾蒙避孕方法。
免疫抑制劑	voclosporin	↑ voclosporin	由於存在急性和/或慢性腎毒性的可能性，而禁止併用 [參見禁忌 (4)]。
免疫抑制劑	鈣調磷酸酶抑制劑： cyclosporine, tacrolimus, mTOR 抑制劑： everolimus, sirolimus	↑ cyclosporine ↑ tacrolimus ↑ everolimus ↑ sirolimus	如果不能密切監測免疫抑制劑濃度，避免併用鈣調磷酸酶抑制劑和 PAXLOVID。如果併用，建議 PAXLOVID 治療期間和之後，調整免疫抑制劑的劑量並密切且定期監測免疫抑制劑濃度和不良反應。獲得專家諮詢，以正確處置此併用藥物的複雜性 [參見警語和注意事項 (5.1)]。 Everolimus 和 sirolimus 避免與 PAXLOVID 合併使用。 更多相關資訊請參見各別免疫抑制劑產品仿單和最新指引。
Janus 激酶 (JAK) 抑制劑	tofacitinib, upadacitinib	↑ tofacitinib ↑ upadacitinib	建議調整 tofacitinib 的劑量。更多資訊請參見 tofacitinib 產品仿單。 併用 upadacitinib 與 PAXLOVID 時，給藥建議是取決於 upadacitinib 的適應症。更多資訊請參見 upadacitinib 產品仿單。
長效 β-腎上腺素能受體促進劑	salmeterol	↑ salmeterol	避免與 PAXLOVID 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。

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
微粒三酸甘油酯 傳送蛋白 (MTTP) 抑制劑	lomitapide	↑ lomitapide	由於存在肝毒性和胃腸道不良反應的可能性，而禁止併用 [參見禁忌 (4)]。
偏頭痛藥	eletriptan	↑ eletriptan	由於存在嚴重不良反應包括心血管和腦血管事件的可能性，在接受 PAXLOVID 後至少 72 小時內禁止併用 eletriptan [參見禁忌 (4)]。
	ubrogepant	↑ ubrogepant	由於存在嚴重不良反應的可能性，而禁止 ubrogepant 與 PAXLOVID 併用 [參見禁忌 (4)]。
偏頭痛藥	rimegepant	↑ rimegepant	避免與 PAXLOVID 併用。
礦物性皮質激素 受體拮抗劑	finerenone	↑ finerenone	由於存在嚴重不良反應包括高血鉀症、低血壓和低血鈉症的可能性，而禁止併用 [參見禁忌 (4)]。
蕁毒類受體拮抗劑	darifenacin	↑ darifenacin	當與 PAXLOVID 併用時，darifenacin 的每日劑量不應超過 7.5 mg。更多資訊請參見 darifenacin 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
麻醉鎮痛藥	fentanyl, hydrocodone, oxycodone meperidine methadone	↑ fentanyl ↑ hydrocodone ↑ oxycodone ↑ meperidine ↓ methadone	當fentanyl、hydrocodone、oxycodone 或 meperidine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）。如果需要併用 PAXLOVID，考慮降低麻醉鎮痛藥的劑量並頻繁地監測病人。更多資訊請參見個別產品仿單。 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。
神經精神藥	suvorexant aripiprazole, brexpiprazole, cariprazine, iloperidone, lumateperone, pimavanserin	↑ suvorexant ↑ aripiprazole ↑ brexpiprazole ↑ cariprazine ↑ iloperidone ↑ lumateperone ↑ pimavanserin	避免suvorexant 與 PAXLOVID 併用。 建議調整 aripiprazole、brexpiprazole、cariprazine、iloperidone、lumateperone 和pimavanserin 的劑量。更多資訊請參見個別產品仿單。
類鴉片拮抗劑	naloxegol	↑ naloxegol	由於存在類鴉片戒斷症狀可能性，而禁止併用 [參見禁忌 (4)]。
肺動脈高血壓藥物 (PDE5 抑制劑)	sildenafil (Revatio®)	↑ 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sildenafil 與 PAXLOVID 併用於肺動脈高壓 [參見禁忌 (4)]。
肺動脈高血壓藥物 (PDE5 抑制劑)	tadalafil (Adcirca®)	↑ tadalafil	避免tadalafil 與PAXLOVID 併用於肺動脈高壓。
肺動脈高血壓藥物 (水溶性蛋白型鳥苷酸環化酶 (sGC) 刺激劑)	riociguat	↑ riociguat	用於肺動脈高壓時，建議調整 riociguat 的劑量。更多資訊請參見 riociguat 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
勃起功能障礙藥物 (PDE5 抑制劑)	avanafil, sildenafil, tadalafil, vardenafil	↑ avanafil ↑ sildenafil ↑ tadalafil, ↑ vardenafil	請勿將 PAXLOVID 與 avanafil 併用，因為尚未建立安全有效的 avanafil 劑量方案。 與 PAXLOVID 併用於勃起功能障礙時，建議調整 sildenafil、tadalafil 或 vardenafil 劑量。更多資訊請參見個別的產品仿單。
鎮靜/安眠藥	triazolam, oral midazolam ^a	↑ 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	bupirone, clorazepate, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem midazolam (消化道外給藥)	↑ 鎮靜/安眠藥 ↑ midazolam	當與 PAXLOVID 併用時，可能需要降低這些藥物的劑量，並監測不良事件。 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。
血清素受體 1A 致效劑/血清素受體 2A 拮抗劑	flibanserin	↑ flibanserin	由於存在低血壓、暈厥和中樞神經系統 (CNS) 抑制的可能性，而禁止併用 [參見禁忌 (4)]。
血管加壓受體拮抗劑	tolvaptan	↑ tolvaptan	由於存在脫水、低血容量症和高血鉀症的可能性，而禁止併用 [參見禁忌 (4)]。

a. 參見 Nirmatrelvir 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

目前有關妊娠期間使用 nirmatrelvir 的可用資料不足以評估主要出生缺陷、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 nirmatrelvir 的動物胚胎-胎兒發育研究中，妊娠母兔口服給予 nirmatrelvir，在全身暴露量 (AUC) 約為 PAXLOVID 的核准人體劑量臨床暴露量的 11 倍時，觀察到胎兒體重減輕。在 nirmatrelvir 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 的胚胎-胎兒發育研究中，妊娠大鼠和母兔口服給予 ritonavir，全身暴露量 (AUC) 為 PAXLOVID 的核准人體劑量臨床暴露量的 5 倍（大鼠）或 8 倍（母兔）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 3,500 多例在妊娠早期暴露的活產嬰兒和 3,500 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 2.4% [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% - 3.5%)。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

Nirmatrelvir

在妊娠大鼠和兔子口服給予達 1000 mg/kg/天 nirmatrelvir 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 7 - 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 1,000 mg/kg/天時，nirmatrelvir 在大鼠的全身暴露量 (AUC₂₄)，約為 PAXLOVID 的核准人體劑量臨床暴露量的 9 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 1,000 mg/kg/天的劑量下，兔子的全身暴露量 (AUC₂₄)約為 PAXLOVID 的核准人體劑量臨床暴露量的 11 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 (AUC₂₄)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 nirmatrelvir 的產前和產後發育研究，沒有異常發現。儘管比較 nirmatrelvir 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且不存在母體毒性，但於出生後 (PND) 第 17 天 (下降 8%) 和 PND 第 21 天 (下降最多達 7%) 觀察到子代體重下降。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 (AUC₂₄) 約為 PAXLOVID 的核准人體劑量臨床暴露量的 9 倍。在 300 mg/kg/天劑量下未觀察到子代體重變化，該劑量下全身母體暴露量 (AUC₂₄) 約為 PAXLOVID 的核准人體劑量臨床暴露量的 6 倍。

Ritonavir

在器官形成期間，於妊娠後第 6 - 17 天口服給予妊娠大鼠 (0、15、35 和 75 mg/kg/天) 和於妊娠後第 6 - 19 天給予妊娠兔子 (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 5 倍 (大鼠) 或 8 倍 (兔子) 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 (AUC) 約為 PAXLOVID 的核准人體劑量暴露量的 10 倍，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。兔子產生母體毒性，其劑量全身暴露量 (AUC) 約為 PAXLOVID 的核准人體劑量暴露量的 8 倍，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 (pre and postnatal development, PPND) 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，在全身暴露量 (AUC) 為 PAXLOVID 的核准人體劑量暴露量的 10 倍時，不會造成發育毒性。

8.2 哺乳

風險總結

關於 nirmatrelvir 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 nirmatrelvir 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 PPND 研究中，給予妊娠大鼠 nirmatrelvir 的全身暴露量 (AUC₂₄)約為 PAXLOVID 的核准人體劑量臨床暴露量的 9 倍時，在子代觀察到短暫的體重下降 (最高達 8%)。在母體全身暴露量 (AUC₂₄)約為 PAXLOVID 的核准人體劑量臨床暴露量的 6 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 nirmatrelvir 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)]。在包含 EPIC-HR 和 EPIC-SR 的整合資料集中隨機分配和接受至接受 PAXLOVID 的受試者總人數 (N = 1,578) 中，約有 165 位 (10%) 為 65 歲及以上，和 39 位 (2%) 為 75 歲及以上。在這些受試者和年輕受試者之間未觀察到安全性的整體差異，其他報告的臨床經驗也尚未確定老年和年輕病人間的安全性差異，但不能排除部分老年人較敏感。

8.6 腎功能不全

腎功能不全會增加 nirmatrelvir 的暴露量，這可能會增加 PAXLOVID 不良反應的風險。輕度腎功能不全 (eGFR ≥ 60 至 < 90 mL/min) 病人建議無需調整劑量。降低中度腎功能不全 (eGFR ≥ 30 至 < 60 mL/min) 病人的 PAXLOVID 劑量。獲得更多資料之前，不建議患有重度腎功能不全的病人 (eGFR < 30 mL/min) 或患有末期腎病 (eGFR < 15 mL/min) 且正在接受透析的病人使用 PAXLOVID。目前尚未確定嚴重腎功能不全病人的合適劑量 [參見用法用量 (2.3) 和臨床藥理學 (12.3)]。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)]。

8.7 肝功能不全

對於輕度 (Child Pugh A 級) 或中度 (Child Pugh B 級) 肝功能不全病人建議無需調整 PAXLOVID 劑量。尚無關於重度 (Child-Pugh C 級) 肝功能不全受試者使用 nirmatrelvir 或 ritonavir 的藥物動力學或安全性資料；因此，不建議重度 (Child-Pugh C 級) 肝功能不全病人使用 PAXLOVID [參見警告和注意事項 (5.3) 和臨床藥理學 (12.3)]。

10 過量

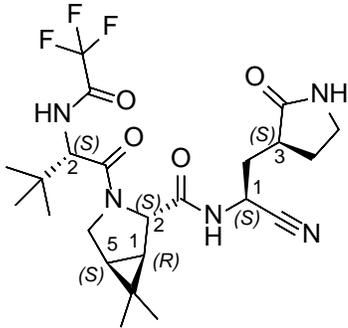
PAXLOVID 藥物過量的治療應包括一般支持性措施，包括監測生命徵象和觀察病人的臨床狀態。PAXLOVID 用藥過量沒有特效解毒劑。

11 說明

PAXLOVID 為 nirmatrelvir 錠劑與 ritonavir 錠劑組合包裝。Nirmatrelvir 是一種 SARS-CoV-2 主要蛋白酶 (M^{Pro}) 抑制劑，ritonavir 是一種 HIV-1 蛋白酶抑制劑和 CYP3A 抑制劑。

Nirmatrelvir

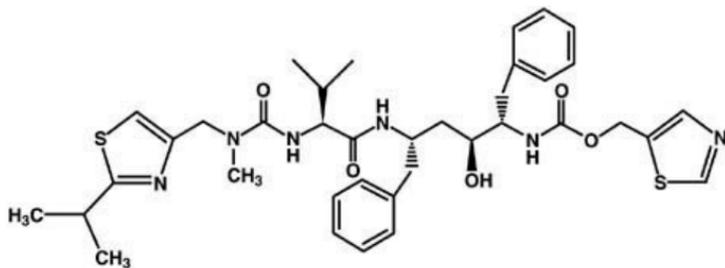
Nirmatrelvir 活性成分的化學名稱為：(1R,2S,5S)-N-((1S)-1-Cyano-2-((3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethyl)-3-((2S)-3,3-dimethyl-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoyl)-6,6-dimethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxamide]。其分子式為 C₂₃H₃₂F₃N₅O₄，分子量為 499.54。Nirmatrelvir 的結構式為：



Nirmatrelvir 為速放膜衣錠。每顆含 150 mg nirmatrelvir，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 C₃₇H₄₈N₆O₅S₂，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：copovidone、sorbitan laurate、silica colloidal anhydrous、calcium hydrogen phosphate anhydrous 和 sodium stearyl fumarate。膜衣的成分如下：hypromellose、titanium dioxide、macrogol、hydroxypropyl cellulose、talc、silica colloidal anhydrous 和 polysorbate 80。

12 臨床藥理學

12.1 作用機轉

Nirmatrelvir 是一種嚴重急性呼吸道症候群冠狀病毒 2 型 (SARS-CoV-2) 抗病毒藥物 [參見微生物學 (12.4)]。

Ritonavir 是一種 HIV-1 蛋白酶抑制劑，但對 SARS-CoV-2 M^{pro} 無活性。Ritonavir 抑制經由 CYP3A 調節 nirmatrelvir 的代謝，使 nirmatrelvir 的血漿濃度增加。

12.2 藥效學

心臟電生理學

在建議劑量穩態峰值血漿濃度(C_{max})的 3 倍時，nirmatrelvir 不會延長 QTc 間隔至達任何臨床相關程度。

12.3 藥物動力學

Nirmatrelvir/ritonavir 的藥物動力學在健康受試者和輕度至中度 COVID-19 受試者中相似。

與 100 mg ritonavir 併用時，在 250 mg 至 750 mg (核准建議劑量的 0.83 至 2.5 倍) 單劑量範圍和 75 mg 至 500 mg (核准建議劑量的 0.25 至 1.67 倍) 多劑量範圍內，nirmatrelvir AUC 以低於劑量比例的方式增加。給予 nirmatrelvir 核准建議劑量後第 2 天達到穩態，平均累積率約為 2 倍。

Nirmatrelvir/ritonavir 的藥物動力學特性如表 2 所示。

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

	Nirmatrelvir (與 ritonavir 併用時)	Ritonavir
吸收		
T _{max} (hr)，中位數	3.00 ^a	3.98 ^a
食物的影響	Nirmatrelvir 的經調整 AUC _{inf} 和 C _{max} 幾何平均值(90% CI)的檢測[進食後]/參考[空腹]率分別為 119.67 (108.75, 131.68) 和 161.01 (139.05, 186.44) ^b	
分佈		
與人血漿蛋白的結合%	69%	98-99%
血液/血漿比	0.60	0.14 ^d
V _z /F (L)，平均值	104.7 ^c	112.4 ^c
排除		
主要排除途徑	腎臟排除 ^d	肝臟代謝
半衰期 (T _{1/2}) (h)，平均值	6.05 ^a	6.15 ^a
口服清除率 (CL/F) (L/hr)，平均值	8.99 ^c	13.92 ^c
代謝		

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

代謝途徑	Nirmatrelvir 是一種 CYP3A 受質，但當與 ritonavir 併用時，代謝清除率極低。	主要 CYP3A、次要 CYP2D6
排泄		
糞便中的藥物相關物質 %	35.3% ^e	86.4% ^f
糞便中總（原型藥）排出劑量 %	27.5% ^e	33.8% ^f
尿液中的藥物相關物質 %	49.6% ^e	11.3% ^f
尿液中總（原型藥）排出劑量 %	55.0% ^e	3.5% ^f

縮寫：CL/F = 擬似清除率；hr = 小時；L/hr = 每小時公升數； $T_{1/2}$ = 末端排除半衰期； T_{max} = 達到 C_{max} 的時間； V_z/F = 擬似分布體積

- 代表健康受試者接受 300 mg nirmatrelvir (2 × 150 mg 錠劑) 和 100 mg ritonavir 錠劑單次給藥後的數據。
- 單次口服 nirmatrelvir 300 mg 後，在進食後（高脂肪和高熱量飲食）或禁食條件下於 -12 小時、0 小時和 12 小時服用 ritonavir 100 mg 加強劑。
- 300 mg nirmatrelvir（口服懸浮劑）併用 100 mg ritonavir（錠劑），每日兩次，持續 3 天。
- 紅血球與血漿比率。
- 在第 0 小時 300 mg nirmatrelvir 口服懸浮劑施用後，在 -12 小時、0 小時、12 小時和 24 小時通過 ¹⁹F-NMR 分析測定。
- 採用 600 mg ¹⁴C-ritonavir 口服溶液給藥後，通過 ¹⁴C 分析測定（核准 ritonavi 劑量的 6 倍）。

EPIC-HR 中接受 PAXLOVID 治療的輕度至中度 COVID-19 成人受試者之第 5 天 nirmatrelvir 預估暴露參數如表 3 所示。

表 3：在每天兩次給藥 300 mg/100 mg Nirmatrelvir/Ritonavir 後感染輕度至中度 COVID-19 之受試者的第 5 天預估 Nirmatrelvir 暴露參數

藥物動力學參數（單位） ^a	Nirmatrelvir ^b
C_{max} (µg/mL)	3.43 (2.59, 4.52)
AUC_{tau} (µg*hr/mL) ^c	30.4 (22.9, 39.8)
C_{min} (µg/mL)	1.57 (1.16, 2.10)

縮寫： C_{max} =預估最大濃度； C_{min} =預估最小濃度(C_{trough})。

- 資料以幾何平均數（第 10 和第 90 百分位數）呈現。
- 根據 1,016 名具有事後 PK 參數的受試者。
- AUC_{tau} =每天兩次給藥的從時間 0 至 12 小時的預估血漿濃度-時間曲線下面積。

食物的影響

給予健康受試者高脂肪飲食(800-1000 卡路里；50%脂肪)後未觀察到 nirmatrelvir 的藥物動力學具有臨床顯著差異。

特殊族群

根據年齡（18 至 86 歲）、性別或種族/族裔分類，nirmatrelvir 的藥物動力學並無臨床顯著差異。

兒童病人

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 nirmatrelvir 穩定態血漿暴露與在成人中觀察到的相當。

腎功能不全病人

腎功能不全病人單次口服 nirmatrelvir 100 mg 劑量（核准建議劑量的 0.33 倍）併用 ritonavir 100 mg 後，nirmatrelvir 的藥物動力學資料列於表 4 中。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 nirmatrelvir C_{max} 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：腎功能不全對 Nirmatrelvir/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_{max} (µg/mL)	1.60 (31)	2.08 (29)	2.21 (17)	2.37 (38)
AUC _{inf} (µg*h/mL)	14.46 (20)	17.91 (30)	27.11 (27)	44.04 (33)
T_{max} (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)
$T_{1/2}$ (h)	7.73 ± 1.82	6.60 ± 1.53	9.95 ± 3.42	13.37 ± 3.32

縮寫：AUC_{inf} = 從時間零外推至無限時間的血漿濃度-時間曲線下面積； C_{max} = 最高觀察濃度；CV = 變異係數；SD = 標準差； $T_{1/2}$ = 末端排除半衰期； T_{max} = 達到 C_{max} 的時間。

除了 T_{max} 的中位數（範圍）和 $T_{1/2}$ 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

與健康受試者相比，中度（Child-Pugh B 級）肝功能不全病人單次口服 nirmatrelvir 100 mg 劑量（核准建議劑量的 0.33 倍）併用 100 mg ritonavir 後，nirmatrelvir 的藥物動力學相似。尚未研究嚴重肝功能不全（Child-Pugh C 級）對 nirmatrelvir 或 ritonavir 藥物動力學的影響。

臨床藥物交互作用研究

表 5 顯示其他藥物對 nirmatrelvir C_{max} 和 AUC 的影響。

表 5：其他藥物對 Nirmatrelvir 藥物動力學的影響

併用的藥物	劑量（給藥計畫）		N	Nirmatrelvir 藥物動力學參數的百分比比值（併用/單獨使用）（90% CI）；無影響 = 100	
	併用的藥物	Nirmatrelvir/ ritonavir		C_{max}	AUC ^a
Carbamazepine ^b	300 mg 每日兩次（16 次給藥）	300 mg/100 mg 每日一次（2 次給藥）	10	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；AUC_{inf}=從時間零外推至無限時間的血漿濃度-時間曲線下面積；AUC_{tau}=從時間零到時間 tau (τ) 的血漿濃度-時間曲線下面積，即給藥間隔；CI = 信賴區間；C_{max} = 觀察到最高血漿濃度。

- 對於 Carbamazepine，AUC = AUC_{inf}，對於 Itraconazole，AUC = AUC_{tau}。
- 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）。

表 6 顯示 nirmatrelvir/ritonavir 對其他藥物 C_{max} 和 AUC 的影響。

表 6：Nirmatrelvir/Ritonavir 對其他藥物的藥物動力學的影響

併用的藥物	劑量（給藥計畫）		N	檢定組/對照組幾何平均值的百分比 比值 (90% CI)； 無影響 = 100	
	併用的藥物	Nirmatrelvir/ Ritonavir		C _{max}	AUC ^a
Midazolam ^b	2 mg (1 次給藥)	300 mg/100 mg 每日兩次 (9 次給藥)	10	368.33 (318.91, 425.41)	1430.02 (1204.54, 1697.71)
Dabigatran ^b	75 mg (1 次給藥)	300 mg/100 mg 每日兩次 (4 次給藥) ^b	24	233.06 (172.14, 315.54)	194.47 (155.29, 243.55)

縮寫：AUC = 血漿濃度-時間曲線下面積；CI = 信賴區間；C_{max} = 觀察到最高血漿濃度；P-gp=p-糖蛋白。

- 對於 midazolam 和 dabigatran，AUC=AUC_{inf}
- 對於 midazolam，檢定組= nirmatrelvir/ritonavir 加上 midazolam，對照組 = Midazolam。Midazolam 是 CYP3A 的指標受質。對於 dabigatran，檢定組 = nirmatrelvir/ritonavir 加上 dabigatran，對照組 = Dabigatran。Dabigatran 是 P-gp 的指標受質。

體外研究

細胞色素 P450 (CYP) 酵素：

- Nirmatrelvir 為 CYP3A 的可逆和時間依賴性抑制劑，但非 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 或 CYP2D6 的抑制劑。Nirmatrelvir 為 CYP2B6、2C8、2C9 和 3A4 的誘導劑藥物，但在建議的治療劑量下誘導這些 CYP 酵素引起藥物動力學交互作用的風險很小。
- Ritonavir 是一種 CYP2D6 和 CYP3A 的受質。Ritonavir 為 CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2B6 和 CYP3A 的誘導劑藥物。

運輸系統：Nirmatrelvir 為 P-gp 和 OATP1B1 的抑制劑。Nirmatrelvir 為 P-gp，但非 BCRP、MATE1、MATE2K、NTCP、OAT1、OAT2、OAT3、OCT1、OCT2、PEPT1、OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1 或 OATP4C1 的受質。

12.4 微生物學

作用機制

Nirmatrelvir 是一種 SARS-CoV-2 主要蛋白酶 (M^{Pro}) 的擬肽抑制劑，也稱為 3C-like 蛋白酶 (3CL^{Pro}) 或非結構性蛋白 5 (nsp5) 蛋白酶。SARS-CoV-2 M^{Pro} 的抑制使其無法處理病毒多聚蛋白 pp1a 和 pp1ab，進而避免病毒複製。在生物化學分析中，nirmatrelvir 抑制重組 SARS-CoV-2 M^{Pro} 的活性，Ki 值為 3.1 nM，

IC₅₀ 值為 19.2 nM。以 X 射線晶體繞射法測定，發現 nirmatrelvir 可直接與 SARS-CoV-2 M^{pro} 活性位點結合。

抗病毒活性

抗病毒活性的細胞培養實驗

Nirmatrelvir 在感染 SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020 分離株) 之已分化的正常人類支氣管上皮 (dNHBE) 細胞株中表現出抗病毒活性，藥物暴露 3 天後，EC₅₀ 和 EC₉₀ 值分別為 62 nM (31 ng/mL) 和 181 nM (90 ng/mL)。

Nirmatrelvir 對 Omicron 子變異株 BA.2、BA.2.12.1、BA.4、BA.4.6、BA.5、BF.7、BQ.1、BQ.1.11 和 XBB.1.5 的抗病毒活性，在存在 P-gp 抑制劑的情況下於 Vero E6-TMPRSS2 細胞中進行評估。

Nirmatrelvir 對 Omicron 子變異株的中位數 EC₅₀ 數值為 83 nM (範圍：39-146 nM)，反映出相對於 USA-WA1/2020 分離株的 EC₅₀ 數值倍數變化 ≤1.5。

此外，在 Vero E6 P-gp 基因剔除細胞中評估了 nirmatrelvir 對 SARS-CoV-2 Alpha、Beta、Gamma、Delta、Lambda、Mu 和 Omicron BA.1 變異株的抗病毒活性。Nirmatrelvir 的中位數 EC₅₀ 數值為 25 nM (範圍：16-141 nM)。Beta 變異株是經測試最不敏感的變異株，相對於 USA WA1/2020，其 EC₅₀ 數值倍數變化為 3.7。其他變異株相對於 USA-WA1/2020 的 EC₅₀ 數值倍數變化 ≤1.1。

臨床抗病毒活性

在納入主要感染 SARS-CoV-2 Delta 變異株受試者的臨床試驗 EPIC-HR 中，PAXLOVID 治療與至第 5 天止，鼻咽檢體中病毒 RNA 脫落中位數濃度值大幅下降 0.83 log₁₀ copies/mL 有關 (mITT1 分析群體，所有在基準期時未接受或未預期接受 COVID-19 治療性單株抗體 (mAb) 治療且症狀發作 ≤5 天的經治療受試者)；在 mITT2 分析群體 (所有經治療，症狀發作 ≤5 天的受試者) 中觀察到類似的結果。在包含感染 SARS-CoV-2 Delta (79%) 或 Omicron (19%) 變異株受試者的 EPIC-SR 試驗中，PAXLOVID 治療與至第 5 天止，鼻咽檢體中病毒 RNA 脫落中位數濃度值大幅下降 1.05 log₁₀ copies/mL 有關，此下降幅度與在感染 Delta 或 Omicron 變異株的受試者中觀察到的相似。PAXLOVID 治療 5 天後病毒 RNA 濃度相較於安慰劑的下降程度，與在 EPIC-HR 中未接種疫苗之高風險受試者和在 EPIC-SR 中已接種疫苗之高風險受試者相似。

抗病毒抗藥性

細胞培養與生化測定法

已透過多種方法辨識出可能與 nirmatrelvir 抗藥性相關的 SARS-CoV-2 M^{pro} 殘留物，包括 SARS-CoV-2 抗藥性選擇、檢測帶有 M^{pro} 置換的重組 SARS-CoV-2 病毒，以及生化測定內含胺基酸置換的重組 SARS-CoV-2 M^{pro}。表 7 提供於 nirmatrelvir 選擇性 SARS-CoV-2 細胞培養內觀察到的 M^{pro} 置換及 M^{pro} 置換組合。列出所有個別 M^{pro} 置換，無論為單獨出現或與其他 M^{pro} 置換組合出現。請注意，M^{pro} S301P 和 T304I 置換會與位於 M^{pro} C 末端 nsp5/nsp6 切割位點的 P6 和 P3 位置重疊。在細胞培養中，其他 M^{pro} 切割位點的置換與 nirmatrelvir 抗藥性間無關聯性。這些置換的臨床意義尚不清楚。

表 7：細胞培養中 Nirmatrelvir 選擇性 SARS-CoV-2 M^{pro} 胺基酸置換

單一置換 (EC ₅₀ 值差異倍數)	T21I (1.1-4.6)、L50F (1.5-4.2)、P108S (ND)、T135I (ND)、F140L (4.1)、S144A (2.2-5.3)、C160F (ND)、E166A (3.3)、E166V (25-288)、L167F
----------------------------------	---

	(ND)、T169I (ND)、H172Y (ND)、A173V (0.9-1.7)、V186A (ND)、R188G (ND)、A191V (ND)、A193P (ND)、P252L (5.9)、S301P (ND) 和 T304I (1.4-5.5)。
≥2 個置換 (EC ₅₀ 值差異倍數)	T21I+S144A (9.4)、T21I+E166V (83)、T21I+A173V (3.1)、T21I+T304I (3.0-7.9)、L50F+E166V (34-175)、L50F+T304I (5.9)、T135I+T304I (3.8)、F140L+A173V (10.1)、H172Y+P252L (ND)、A173V+T304I (20.2)、T21I+L50F+A193P+S301P (28.8)、T21I+S144A+T304I (27.8)、T21I+C160F+A173V+V186A+T304I (28.5)、T21I+A173V+T304I (15) 和 L50F+F140L+L167F+T304I (54.7)。

縮寫：ND = 無資料。

在使用內含胺基酸置換的重組 SARS-CoV-2 M^{PRO} 生化測定中，以下 SARS-CoV-2 M^{PRO} 置換會導致 nirmatrelvir 的活性倍數降低 ≥3 倍（以 K_i 值為基準的差異倍數）：Y54A (25)、F140A (21)、F140L (7.6)、F140S (260)、G143S (3.6)、S144A (46)、S144E (480)、S144T (170)、H164N (6.7)、E166A (35)、E166G (6.2)、E166V (7,700)、H172Y (250)、A173S (4.1)、A173V (16)、R188G (38)、Q192L (29)、Q192P (7.8) 和 V297A (3.0)。此外，以下 M^{PRO} 置換組合造成 nirmatrelvir 活性降低 ≥3 倍：T21I+S144A (20)、T21I+E166V (11,000)、T21I+A173V (15)、L50F+E166V (4,500)、T135I+T304I (5.1)、F140L+A173V (95)、H172Y+P252L (180)、A173V+T304I (28)、T21I+S144A+T304I (51)、T21I+A173V+T304I (55)、L50F+E166A+L167F (210)、T21I+L50F+A193P+S301P (7.3)、L50F+F140L+L167F+T304I (190) 和 T21I+C160F+A173V+V186A+T304I (28)。以下出現在細胞培養中的置換和置換組合，在生化測定中使 nirmatrelvir 活性降低 <3 倍：T21I (1.6)、L50F (0.2)、P108S (2.9)、T135I (2.2)、C160F (0.6)、L167F (0.9)、T169I (1.4)、V186A (0.8)、A191V (0.8)、A193P (0.9)、P252L (0.9)、S301P (0.2)、T304I (1.0)、T21I+T304I (1.8) 和 L50F+T304I (1.3)。

這些置換的臨床意義尚不清楚。

臨床試驗

在臨床試驗 EPIC-HR/SR 中以基準期和基準期後就診時可用的胺基酸序列資料，評估受試者在治療期間產生的置換（n=907 名 PAXLOVID 治療受試者，n=946 名安慰劑治療受試者）。如果 SARS-CoV-2 M^{PRO} 胺基酸變化發生在 3 名或更多名接受 PAXLOVID 治療之受試者的相同胺基酸位置，並且在 PAXLOVID 治療組比安慰劑治療組中更常見（≥2.5 倍），則此變化可歸類為 PAXLOVID 治療產生的置換。觀察到以下 PAXLOVID 治療產生的 M^{PRO} 置換：T98I/R/del(n=4)、E166V(n=3) 和 W207L/R/del(n=4)。在 M^{PRO} 切割位點內觀察到以下 PAXLOVID 治療產生的置換：A5328S/V(n=7) 和 S6799A/P/Y (n=4)。這些切割位點置換與任何特定 M^{PRO} 置換的共同出現無關。

這些治療產生的 M^{PRO} 或 M^{PRO} 切割位點的置換皆未出現在住院接受 PAXLOVID 治療受試者中。因此，這些置換的臨床意義上不清楚。

病毒 RNA 反彈（合併或未合併 COVID-19 症狀）與治療中出現的置換

試驗 EPIC-HR 和 EPIC-SR 並非旨在評估 COVID-19 反彈；而是進行探索性分析以評估 PAXLOVID 治療與病毒 RNA 脫落濃度反彈或自述 COVID-19 症狀之間的關係。

EPIC-HR 和 EPIC-SR 試驗中，在 PAXLOVID 和安慰劑接受者的子群體中觀察到治療後於第 10 天和/或第 14 天時，鼻咽檢體中 SARS-CoV-2 RNA 脫落濃度增加，但此現象與 COVID-19 症狀無關。治療後病

毒 RNA 反彈的偵測頻率因分析參數而有所不同，PAXLOVID 和安慰劑接受者偵測到的頻率大致上相似。在治療期和治療後期的所有試驗時間點，鼻咽病毒 RNA 結果低於最低定量值(<LLOQ)的人數比例，安慰劑接受者與 PAXLOVID 接受者相近或較低。

在試驗 EPIC-HR 的 59 名接受 PAXLOVID 治療，確定發生治療後病毒 RNA 反彈並獲得可用病毒序列資料的受試者中，於 2 名 (3%) 受試者偵測到治療產生的 M^{pro} 置換可能降低 nirmatrelvir 活性，包括其中 1 名受試者出現 E166V，1 名受試者出現 T304I。到第 14 天為止，兩名受試者的病毒 RNA 脫落濃度 < LLOQ。

治療後病毒 RNA 反彈與 COVID-19 相關的住院的主要臨床結果無關，也與 PAXLOVID 單一 5 天療程後第 28 天任何原因的死亡無關。PAXLOVID 或安慰劑治療後病毒 RNA 增加的臨床相關性尚不清楚。

不論病毒 RNA 結果如何，至第 28 天症狀反彈的頻率在 PAXLOVID 治療組和安慰劑組中相似。由於大多數症狀反彈發生在第 14 天之後（常規評估 SARS-CoV-2 RNA 濃度的最後一天），因此無法全面評估病毒 RNA 反彈和症狀反彈的合併頻率。

交叉抗藥性

Nirmatrelvir 與 remdesivir 或任何其他不同作用機制的抗 SARS-CoV-2 藥劑（即非 M^{pro} 抑制劑的藥劑），預計不具有交叉抗藥性。

13 非臨床毒理學

13.1 致癌、致突變、生育力損害

Nirmatrelvir

尚未進行 nirmatrelvir 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，nirmatrelvir 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 nirmatrelvir，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 (AUC₂₄) 約為 PAXLOVID 的核准人體劑量暴露量的 5 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，高劑量下的暴露量約為 PAXLOVID 的核准人體使用劑量下人體暴露量的 25 倍。達最高試驗劑量下，未在雌性動物中觀察到致癌作用，其劑量造成全身暴露量 (AUC₂₄) 約為 PAXLOVID 的核准人體劑量下人體暴露量的 25 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。在該試驗中，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 5 倍。

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 18 倍（雄性）和 27 倍（雌性）時，未對其生育力產生影響。

14 臨床研究

14.1 在可能進展為重症 COVID-19 的高風險受試者中之有效性 (EPIC-HR)

EPIC-HR (NCT04960202) 是一項於實驗室確診 SARS-CoV-2 感染的非住院且有症狀的成年受試者中進行的第 2/3 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。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 (nirmatrelvir/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，也排除了使用任何與 PAXLOVID 有顯著臨床藥物交互作用之藥物者。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 [mAb] 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 2,113 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 45 歲；51% 為男性；71% 為白人，15% 為亞洲人，9% 為印地安裔美國人或阿拉斯加原住民，4% 為黑人或非裔美國人，1% 為遺漏或未知資料；41% 為西班牙裔或拉丁美洲裔；67% 的受試者在治療開始 3 天內 (≤ 3) 出現症狀；49% 的受試者在基準期時血清檢查呈陰性；鼻咽檢體中的基準期病毒 RNA 平均值 (標準差) 為 4.71 log₁₀ copies/mL (2.89)；27% 的受試者的基準期病毒 RNA ≥ 10⁷

(log₁₀ copies/mL)；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。

因不良事件終止治療的受試者比例在 PAXLOVID 組為 2.0%，在安慰劑組為 4.2%

表 8 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 針對主要療效指標於 mITT1 分析群體的風險相對降低了 86% (95% CI: 72%, 93%)。

表 8：至第 28 天，因 COVID-19 相關問題住院或因任何原因死亡之非住院成年 COVID-19 病人 (mITT1 分析群體)：EPIC-HR

	PAXLOVID (N=977)	安慰劑 (N=989)
28 天內時發生因 COVID-19 相關住院或因任何原因死亡的比例		
n (%)	9 (0.9%)	64 (6.5%)
相對於安慰劑的降幅 ^a (95% CI) %	-5.6 (-7.3, -4.0)	
至第 28 天內的 COVID-19 相關 住院率， %	9 (0.9%)	63 (6.4%)
至第 28 ^b 天的全因死亡率， %	0	12 (1.2%)

縮寫：CI=信賴區間；COVID-19 = 2019 新型冠狀病毒疾病；mAb = 單株抗體；mITT1 = 改良版意圖治療 1（所有在基期時未接受也預期不會接受 COVID-19 mAb 治療，且出現症狀 ≤5 天的接受治療受試者）。

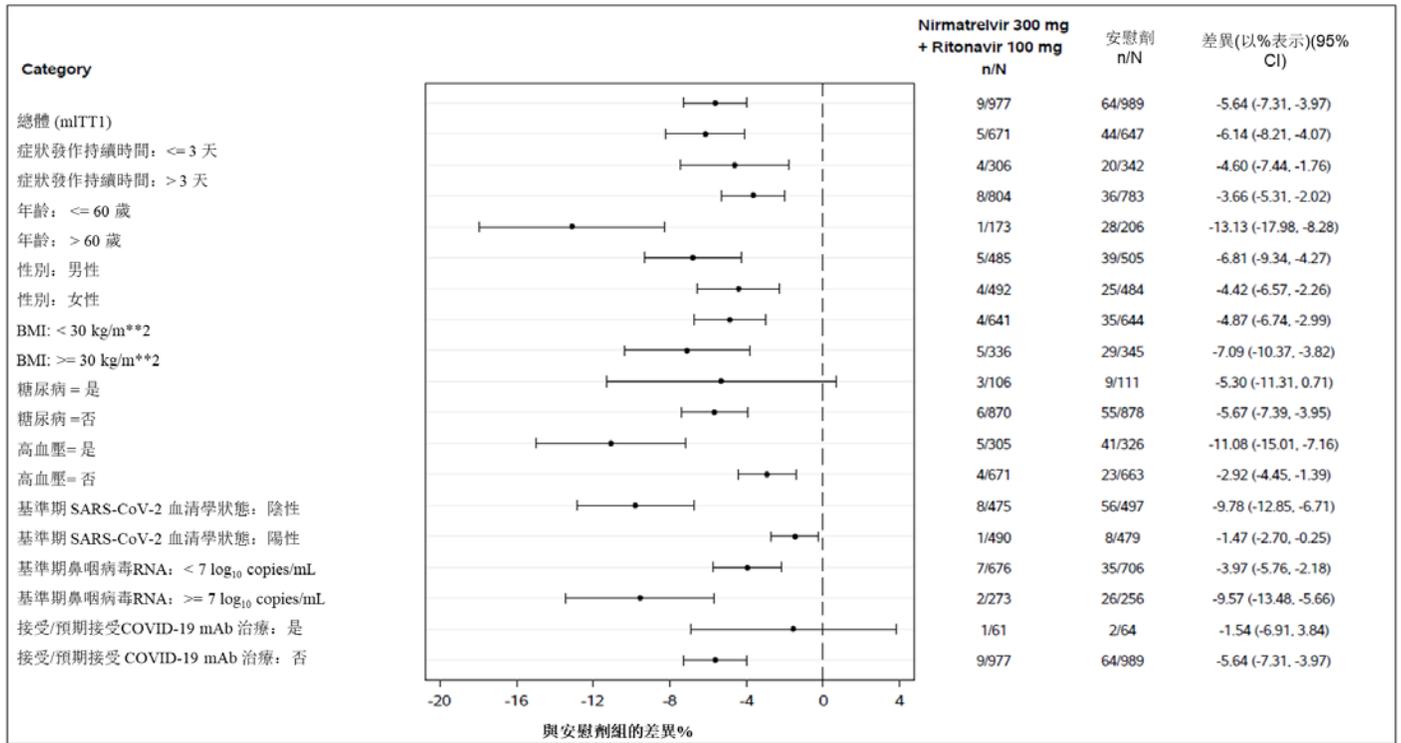
PAXLOVID 療效的確定主要是依據事先訂定的期間分析結果，即 754 位 mITT 群體之分析結果。其風險降低比例的估計值為 -6.5%，95% CI (-9.3%, -3.7%)，雙尾 p 值 < 0.0001。

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。

b. 至第 24 週的全因死亡率次要指標，PAXLOVID 組和安慰劑組分別有 0 起和 15 起 (1%) 不良事件。於 mITT 和 mITT2 分析群體中亦觀察到一致的結果。

在受試者次群體分析中觀察到相似的趨勢（見圖 1）。

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成人的次群體分析：EPIC-HR



縮寫：BMI=身體質量指數；COVID-19 = 2019 新型冠狀病毒疾病；mAb = 單株抗體；mITT = 改良版意圖治療；SARS-CoV-2 = 嚴重急性呼吸道症候群冠狀病毒 2 型。

N = 分析群體中各類別之受試者人數。

所有類別均基於 mITT1 群體，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。

基準期時 SARS-CoV-2 血清檢測呈陽性的受試者中，490 位 PAXLOVID 接受者中有 1 位 (0.2%)，以及 479 位安慰劑接受者中有 8 位 (1.7%)，在第 28 天達到了 COVID-19 相關住院或因任何原因死亡的主要指標 [相對於安慰劑減少 -1.47% (-2.70%, -0.25%)]。

14.2 針對不具有進展為重症 COVID-19 之風險因子，且未接種疫苗的受試者，或已完整接種 COVID-19 疫苗但至少有一個進展為重症 COVID-19 風險因子的受試者進行的試驗 (EPIC-SR)

PAXLOVID 並未授權用於治療不具有進展為 COVID-19 重症風險因子的病人。

EPIC-SR (NCT05011513) 是一項於實驗室確診 SARS-CoV-2 感染的非住院且有症狀的成年受試者中已進行的第 2/3 期、隨機分配、雙盲、安慰劑對照試驗。符合資格的受試者為 18 歲或以上且出現 COVID-19 症狀 ≤ 5 天，並處於惡化為重症的一般風險中。該試驗包括先前未接種疫苗但無進展為重症之風險因子的受試者，或已完整接種 COVID-19 疫苗（即完成初級疫苗接種系列）且至少有 1 個進展為重症之風險因子（如 EPIC-HR 定義）的受試者。至 2021 年 12 月 19 日資料截點為止，共有 1,075 名受試者進行隨機分配 (1:1) 至口服 PAXLOVID 或安慰劑，每 12 小時一次並持續 5 天；其中，59% 為已完整接種疫苗的高風險受試者。

試驗的主要指標，即至第 28 天為止，PAXLOVID 與安慰劑接受者所有目標 COVID-19 徵兆和症狀維持緩解時間的差異，並未達到。

在對至少有 1 個進展為重症之風險因子，且已完整接種疫苗的受試者次群體進行的探索性分析中，與安慰劑相比，至第 28 天為止，觀察到因 COVID-19 相關因素住院或因任何原因死亡的次要指標減少數字不具統計學顯著性。

14.3 暴露後預防性用藥試驗

PAXLOVID 並未授權用於 COVID-19 暴露後的預防性用藥。

在一項雙盲、雙模擬、安慰劑對照試驗中，評估 PAXLOVID 作為 COVID-19 暴露後預防性用藥持續 5 或 10 天的效果。符合資格受試者為 ≥ 18 歲、無症狀、基礎期 SARS-CoV-2 陰性且與近期確診 SARS-CoV-2 之有症狀者同住。共有 2,736 名受試者進行隨機分配 (1:1:1) 接受 PAXLOVID 每 12 小時口服一次持續 5 天，或 PAXLOVID 每 12 小時口服一次持續 10 天，或安慰劑。

本試驗未達到主要指標。主要指標是 5 天和 10 天 PAXLOVID 療程相對於安慰劑可降低之風險，即在基礎期 SARS-CoV-2 反轉錄聚合酶連鎖反應 (RT-PCR) 檢測結果為陰性，且在 14 天內經 RT-PCR 或抗原快篩 (RAT) 確診之有症狀受試者的比例。在 14 天內發生事件的受試者比例分別為 5 天 PAXLOVID 組 2.6%、10 天 PAXLOVID 療程 2.4%，安慰劑療程 3.9%。不論 5 天或 10 天 PAXLOVID 療程，相對於安慰劑，均未顯現統計顯著性的風險降幅。

16 供應方式/儲存和處理

供應方式

PAXLOVID 採用 nirmatrelvir 錠劑與 ritonavir 錠劑組合包裝。

- Nirmatrelvir 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”。

Nirmatrelvir 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 nirmatrelvir 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。

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 [參見警語欄、禁忌 (4)、警語和注意事項 (5.1) 和藥物交互作用 (7)]。

過敏反應

將曾通報發生急性過敏、嚴重皮膚反應和其他過敏反應的情況告知病人，即使在單次給予 PAXLOVID 劑量之後也曾發生。告知病人在初次發生下列徵兆時要立即停用藥物並告知他們的醫療照護提供者：皮疹、蕁麻疹或其他皮膚反應、吞嚥或呼吸困難、顯示血管性水腫的任何腫脹 (例如，嘴唇、舌頭、臉部腫脹、喉嚨發緊、聲音嘶啞) 或過敏反應的其他症狀 [參見警語和注意事項 (5.2)]。

中度腎功能不全病人劑量調整

輕度腎功能不全病人建議不需要調整劑量。

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 nirmatrelvir 錠劑和一顆 100 mg ritonavir 錠劑，每日兩次，持續 5 天 [參見用法用量 (2.3)]。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 (2.3)、特殊族群使用 (8.6) 和臨床藥理學 (12.3)]。

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繼續接受隔離，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



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 202305-1

版本日期：2023 年 9 月 18 日