



Pfizer uzyskuje od FDA zgodę na stosowanie w sytuacji wyjątkowej nowego doustnego leku przeciwwirusowego przeciw COVID-19

- *PF-07321332/rytonawir został dopuszczony do stosowania w sytuacji wyjątkowej zarówno u osób dorosłych z grupy wysokiego ryzyka, jak i u pacjentów pediatrycznych z grupy wysokiego ryzyka w wieku 12 lat lub starszych o masie ciała co najmniej 40 kg.*
- *Dopuszczenie do stosowania w sytuacji wyjątkowej oparto na danych zebranych w badaniu EPIC-HR, które potwierdziło ograniczenie przez PF-07321332/rytonawir ryzyka hospitalizacji lub zgonu o 89% (leczenie w ciągu trzech dni od wystąpienia objawów) i 88% (leczenie w ciągu pięciu dni od wystąpienia objawów) w porównaniu z grupą pacjentów, którym podano placebo.*
- *Pfizer jest gotowy do niezwłocznej dystrybucji leku w Stanach Zjednoczonych, zgodnie z umową zawartą z rządem amerykańskim na dostawę 10 mln cykli leczenia w latach 2021–2022.*
- *Pfizer zwiększa prognozę produkcji leku z 80 mln do 120 mln pełnych cykli leczenia w 2022 roku, co jest efektem nieustannego inwestowania w rozwój produkcji i dystrybucji PF-07321332/rytonawir.*
- *Pfizer planuje złożyć w 2022 roku wniosek o rejestrację nowego leku (NDA) do FDA w celu uzyskania pełnej zgody na dopuszczenie do obrotu.*

NOWY JORK, 22 grudnia 2021 roku – [Pfizer Inc.](#) (NYSE: PFE) ogłosił dzisiaj, że amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA) zezwoliła na stosowanie w sytuacji wyjątkowej PF-07321332/rytonawir w leczeniu COVID-19 o łagodnym do umiarkowanego przebiegu u dorosłych i dzieci (w wieku 12 lat lub starszych o masie ciała co najmniej 40 kg), u których potwierdzono laboratoryjnie zakażenie wirusem SARS-CoV-2, a w przypadku których występuje wysokie ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19, w tym hospitalizacji lub zgonu. Leczenie obejmuje przyjmowanie PF-07321332, nowego inhibitora proteazy głównej (Mpro) opracowanego przez Pfizer, który ma na celu blokowanie aktywności Mpro wirusa SARS-CoV-2 – enzymu, którego koronawirus potrzebuje do replikacji.

„Wydanie w dniu dzisiejszym zgody dotyczącej leku PF-07321332/rytonawir to kolejny dowód na to, że nauka pomoże nam ostatecznie pokonać trwającą pandemię, która nawet po dwóch latach od wybuchu zakłóca i niszczy życie ludzi na całym świecie. Przełomowa terapia, która może być stosowana w domu i, jak wykazano, znacznie zmniejsza ryzyko hospitalizacji i zgonów, zmieni sposób leczenia COVID-19. Mamy nadzieję, że pomoże w pewnym stopniu odciążyc systemy opieki zdrowotnej i szpitale, które funkcjonują obecnie pod dużą presją” – powiedział Albert Bourla, prezes i dyrektor generalny Pfizer. „Pfizer jest gotowy do niezwłocznego rozpoczęcia dystrybucji w USA, aby jak najszybciej oddać PF-07321332/rytonawir w ręce potrzebujących leczenia pacjentów”.

FDA oparła decyzję na danych z badania klinicznego EPIC-HR (oceny hamowania proteazy w przypadku COVID-19 u pacjentów o podwyższonym ryzyku), które obejmowało niehospitalizowanych dorosłych w wieku 18 lat lub starszych z potwierdzonym COVID-19, u których występuje wyższe ryzyko ciężkiego przebiegu choroby.

Dane wskazują na zmniejszenie u osób dorosłych, którym podano PF-07321332/rytonawir, ryzyka hospitalizacji związanego z COVID-19 lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny o 89% w ciągu trzech dni od

wystąpienia objawów w porównaniu z grupą pacjentów, którym podano placebo (pierwszorzędowy punkt końcowy). Do 28 dnia od rozpoczęcia badania w grupie uczestników, którzy otrzymali lek nie odnotowano zgonów, a w grupie placebo zmarło 9 osób. Podobne wyniki zaobserwowano u osób, u których podjęto leczenie w ciągu pięciu dni od wystąpienia objawów (drugorzędowy punkt końcowy), a w tym przypadku ryzyko zmniejszyło się o 88% i nie odnotowano zgonów w grupie osób przyjmujących lek. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem były porównywalne w przypadku PF-07321332/rytonawir (23%) i placebo (24%), a większość z nich miała łagodny charakter. Chociaż badania kliniczne dotyczące PF-07321332/rytonawir nie obejmowały pacjentów w wieku poniżej 18 lat, oczekuje się, że zatwierdzony schemat dawkowania u osób dorosłych będzie skutkowało porównywalnym stężeniem PF-07321332/rytonawir we krwi u dzieci w wieku 12 lat lub starszych o masie ciała co najmniej 40 kg. Trwają dodatkowe badania kliniczne fazy 2/3 w grupie osób dorosłych wykazujących standardowe ryzyko ciężkiego przebiegu choroby (tj. niskie ryzyko hospitalizacji lub zgonu) oraz osób narażonych na kontakt z wirusem poprzez zarażonego domownika.

Po dopuszczeniu PF-07321332/rytonawir do stosowania w sytuacji wyjątkowej Pfizer jest gotowy natychmiast rozpocząć jego dystrybucję w Stanach Zjednoczonych. W listopadzie 2021 roku Pfizer ogłosił zawarcie umowy z rządem USA na dostawę w 2022 roku leku PF-07321332/rytonawir do 10 mln kursów leczenia.

Działania regulacyjne poza Stanami Zjednoczonymi

Poza EUA zatwierdzonym przez amerykańską agencję FDA, 16 grudnia 2021 roku Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) Europejskiej Agencji Leków (EMA) zarekomendował stosowanie PF-07321332/rytonawir w leczeniu osób dorosłych chorych na COVID-19, które nie wymagają podawania tlenu i wykazują podwyższone ryzyko ciężkiego przebiegu choroby. EMA wydała rekomendację na podstawie art. 5 ust. 3 Rozporządzenia nr 726/2004, aby wesprzeć organy państw członkowskich Unii Europejskiej (UE), które mogą podjąć decyzję o zezwoleniu na dostarczanie i stosowanie PF-07321332/rytonawir, na przykład w ramach zgody na stosowanie w sytuacji wyjątkowej, przed wydaniem przez UE warunkowego pozwolenia na dopuszczenie leku do obrotu.

Pfizer złożył wnioski o zgodę na stosowanie lub rejestrację leku do wielu agencji regulacyjnych na całym świecie i przewiduje, że organy te będą podejmować dalsze decyzje w tej kwestii. Pfizer planuje również złożyć w 2022 roku wniosek o rejestrację nowego leku (NDA) do FDA w celu uzyskania ewentualnej pełnej zgody na dopuszczenie do obrotu.

Proszę zapoznać się z pełną wersją charakterystyki produktu leczniczego stosowanego w sytuacji wyjątkowej (EUA), która jest dostępna na stronach www.fda.gov i www.COVID19oralRx.com.

Nasze zaangażowanie w zapewnianie sprawiedliwego dostępu do terapii

Pfizer chce zapewnić wszystkim sprawiedliwy dostęp do PF-07321332/rytonawir, dążąc do jak najszybszego dostarczenia bezpiecznych i skutecznych leków przeciwwirusowych w przystępnej cenie. Pod warunkiem zatwierdzenia, w okresie pandemii Pfizer będzie oferować badany, podawany doustnie lek przeciwwirusowy w ramach wielopoziomowego podejścia cenowego opartego na poziomie dochodów poszczególnych krajów w celu promowania równego dostępu do leku na całym świecie. Kraje o wysokich i średnio-wysokich dochodach zapłacą więcej niż kraje o dochodzie niskim.

Pfizer nieustannie inwestuje w produkcję i dystrybucję leku PF-07321332/rytonawir, analizując możliwość zlecenia produkcji innym podmiotom. W efekcie podjętych działań Pfizer zwiększa prognozę produkcji leku z 80 mln do 120 mln pełnych kursów leczenia do końca 2022 roku.

Firma zawarła umowy zakupu z wyprzedzeniem z wieloma krajami i rozpoczęła dwustronną współpracę z około 100 krajami na całym świecie. Pfizer podpisał też dobrowolnie umowę licencyjną dotyczącą PF-07321332/rytonawiru z Zespołem Patentów na Leki, aby po wydaniu zgody na stosowanie lub pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zwiększyć dostęp do terapii w 95 państwach o niskich i średnich

dochodach, które stanowią około 53% światowej populacji.

Informacje o PF-07321332/rytonawir

PF-07321332/rytonawir jest inhibitorem proteazy głównej (Mpro) wirusa SARS-CoV-2 (znanym również jako inhibitor proteazy 3CL wirusa SARS-CoV2) w terapii przeciwwirusowej. Lek został specjalnie zaprojektowany do podawania doustnie, aby mógł być przepisywany przy pierwszych objawach zakażenia lub, w oczekiwaniu na sukces kliniczny pozostałej części programu rozwoju EPIC i pod warunkiem uzyskania zezwolenia od organów regulacyjnych, po stwierdzeniu kontaktu z osobą zarażoną, potencjalnie pozwalając pacjentom uniknąć ciężkiego przebiegu choroby (mogącego skutkować hospitalizacją lub śmiercią), skracając okres występowania objawów, a także pomagając uniknąć rozwinięcia choroby po kontakcie z członkiem gospodarstwa domowego, który zaraził się wirusem SARS-CoV2. PF-07321332, opracowany przez Pfizer, ma na celu blokowanie aktywności enzymu Mpro, którego koronawirus potrzebuje do replikacji. Jednoczesne podawanie z małą dawką rytonawiru spowalnia metabolizm lub rozkład PF-07321332, dzięki czemu pozostaje on aktywny w organizmie przez dłuższy czas i w wyższych stężeniach, pomagając zwalczać wirusa. PF-07321332 jest przeznaczony do hamowania replikacji wirusa na etapie znanym jako proteoliza, który poprzedza replikację RNA wirusa. W badaniach przedklinicznych PF-07321332 nie wykazano dowodów na mutagenne działanie na DNA.

Obecne warianty wirusa budzące szczególny niepokój mogą być odporne na leczenie skupiające się na białku kolca, ulegającym ekspresji na powierzchni wirusa SARS-CoV-2, ze względu na mutacje w tym regionie. PF-07321332/rytonawir działa wewnątrzkomórkowo na proteazę wirusa SARS-CoV-2, hamując jego replikację. PF-07321332 wykazał działanie przeciwwirusowe *in vitro* na wcześniej zidentyfikowane warianty budzące szczególny niepokój (tj. warianty Alfa, Beta, Delta, Gamma, Lambda i Mu). Ponadto w teście biochemicznym przeprowadzonym *in vitro* PF-07321332 wykazał silne działanie hamujące na proteazę 3CL związaną z wariantem Omikron. Dowodzi to, że przeciwwirusowe działanie PF-07321332 może skutecznie powstrzymać wariant Omikron. Trwają kolejne badania działania przeciwwirusowego *in vitro* dotyczące tego wariantu.

PF-07321332/rytonawir jest dopuszczony do stosowania dwa razy dziennie przez pięć dni w dawce 300 mg (dwie tabletki 150 mg) PF-07321332 z jedną tabletką 100 mg rytonawiru. W opakowaniu umieszczono pięć blistrów PF-07321332/rytonawir, zawierających tabletki PF-07321332 oraz rytonawiru w ilości zapewniającej wszystkie dawki na pełny, pięciodniowy cykl leczenia.

Program rozwojowy EPIC

Program badań EPIC fazy 2/3 (ocena hamowania proteazy w przypadku COVID-19) dotyczący PF-07321332/rytonawiru obejmuje trzy badania kliniczne z dużą różnorodnością uczestników, w gronie których znalazły się osoby dorosłe narażone na zakażenie poprzez kontakt z chorym domownikiem, a także osoby dorosłe z grup standardowego i podwyższonego ryzyka ciężkiego przebiegu choroby.

W lipcu 2021 roku Pfizer rozpoczął randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne EPIC-HR (ocena hamowania proteazy w przypadku COVID-19 u pacjentów o podwyższonym ryzyku) prowadzone w grupie niehospitalizowanych dorosłych pacjentów chorych na COVID-19, u których występuje wysokie ryzyko ciężkiego przebiegu choroby. Zgodnie z zaleceniem niezależnego komitetu monitorującego dane (ang. DMC, Data Monitoring Committee) oraz w porozumieniu z amerykańską Agencją Żywności i Leków (FDA), Pfizer zaprzestał dalszej rekrutacji do badania na początku listopada 2021 roku ze względu na bardzo wysoką skuteczność potwierdzoną wynikami analizy wstępnej. Dane zostały przekazane FDA w ramach procesu składania wniosku o dopuszczenie do stosowania w sytuacji

wyjątkowej, a wyniki analizy wstępnej w ramach badania EPIC-HR zostały przedłożone do publikacji w recenzowanym czasopiśmie medycznym.

W sierpniu 2021 roku Pfizer rozpoczął fazę 2/3 badania EPIC-SR (ocena hamowania proteazy w przypadku COVID-19 u pacjentów o standardowym ryzyku), aby ocenić skuteczność i bezpieczeństwo u pacjentów z potwierdzonym zakażeniem SARS-CoV-2, którzy wykazują standardowe ryzyko (tj. niskie ryzyko hospitalizacji lub zgonu).

We wrześniu Pfizer rozpoczął badanie EPIC-PEP fazy 2/3 (ocena hamowania proteazy w przypadku COVID-19 w celach profilaktycznych po kontakcie z osobą zakażoną), aby zbadać skuteczność i bezpieczeństwo w przypadku osób dorosłych, które miały kontakt z członkiem gospodarstwa domowego zarażonym wirusem SARS-CoV-2. Badanie kliniczne jest w toku.

Więcej informacji na temat badań klinicznych EPIC fazy 2/3 dotyczących PF-07321332/rytonawir opublikowano na stronie clinicaltrials.gov.

Wyniki końcowe badania klinicznego EPIC-HR

Ostateczna analiza punktów końcowych badania EPIC-HR, obejmująca wszystkich uczestników, wykazała zmniejszenie ryzyka hospitalizacji związanego z COVID-19 lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny o 89% u pacjentów leczonych w ciągu 3 dni od wystąpienia objawów w porównaniu z placebo, co jest zgodne z wynikami przeprowadzonej analizy wstępnej. Zaobserwowano również analogiczny profil bezpieczeństwa.

0,7% pacjentów, którzy otrzymali PF-07321332/rytonawir, było hospitalizowanych do 28 dnia po randomizacji (5/697 hospitalizowanych, bez zgonów), w porównaniu z 6,5% pacjentów, którzy otrzymali placebo i byli hospitalizowani lub zmarli (44/682 hospitalizowanych, w tym 9 zgonów). Istotność statystyczna tych wyników jest wysoka ($p < 0,0001$). W odniesieniu do drugorzędowego punktu końcowego, PF-07321332/rytonawir zmniejszył ryzyko hospitalizacji lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny o 88% w porównaniu z grupą placebo, u pacjentów leczonych w ciągu 5 dni od pojawienia się objawów choroby. 0,8% pacjentów, którzy otrzymali PF-07321332/rytonawir, było hospitalizowanych lub zmarło do 28 dnia po randomizacji (8/1039 hospitalizowanych, bez zgonów), w porównaniu z 6,3% pacjentów otrzymujących placebo (66/1046 hospitalizowanych, w tym 12 zgonów), z wysoką istotnością statystyczną ($p < 0,0001$). Względna redukcja ryzyka zachorowania u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych, którzy są jedną z populacji o najwyższym ryzyku hospitalizacji lub zgonu, wyniosła 94%. 1,1% pacjentów, którzy otrzymali PF-07321332/rytonawir hospitalizowano do 28 dnia po randomizacji (1/94 osób hospitalizowanych, brak zgonów), w porównaniu z 16,3% pacjentów na placebo (16/98 hospitalizowano, 6 z nich zmarło), przy wysokiej istotności statystycznej ($p < 0,0001$). W całej badanej populacji, do 28 dnia nie odnotowano zgonów u pacjentów, którzy otrzymywali PF-07321332/rytonawir, w porównaniu z 12 (1,2%) zgonami u pacjentów, którzy otrzymali placebo.

W ramach drugorzędowego punktu końcowego badania EPIC-HR, u 499 pacjentów porównano wyjściowe miano wirusa SARS-CoV-2 i miano wirusa w 5 dniu od zakażenia. Po uwzględnieniu wyjściowego miana wirusa, regionu geograficznego i statusu serologicznego stwierdzono, że w porównaniu z grupą placebo PF-07321332/rytonawir zmniejsza miano wirusa około dziesięciokrotnie (0,93 log₁₀ kopii na ml), co wskazuje na wysoką skuteczność przeciw wirusowi SARS-CoV-2. To jednocześnie największe ogłoszone dotychczas zmniejszenie miana wirusa w przypadku doustnego środka przeciwwirusowego przeciw COVID-19.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem były porównywalne w przypadku PF-07321332/rytonawir

(23%) i placebo (24%), a większość z nich miała łagodny charakter. U pacjentów, którym podano PF-07321332/rytonawir zaobserwowano mniej ciężkich zdarzeń niepożądanych (1,6% w porównaniu z 6,6%) i przypadków przerwania leczenia badanym lekiem w związku ze zdarzeniami niepożądanymi (2,1% w porównaniu z 4,2%), niż w grupie placebo.

Nie było jeszcze możliwości oceny wszystkich pozostałych drugorzędowych punktów końcowych tego badania, które są dostępne na stronie clinicaltrials.gov (NCT04960202). Pełne dane z badań mają zostać opublikowane jeszcze w tym miesiącu.

Oświadczenie dotyczące dopuszczenia do stosowania w sytuacji wyjątkowej

PF-07321332/rytonawir nie został dopuszczony do obrotu, ale uzyskał od FDA zezwolenie na stosowanie w sytuacji wyjątkowej (EUA) w leczeniu COVID-19 o łagodnym do umiarkowanego przebiegu u dorosłych i dzieci (w wieku 12 lat lub starszych o masie ciała co najmniej 40 kg u których potwierdzono laboratoryjnie zakażenie wirusem SARS-CoV-2, a w przypadku których występuje wysokie ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19, w tym hospitalizacji lub zgonu).

PF-07321332/rytonawir może być stosowany w sytuacji wyjątkowej wyłącznie przez okres obowiązywania deklaracji stwierdzającej utrzymywanie się okoliczności uzasadniających stosowanie leków i produktów biologicznych w okresie pandemii COVID-19 w takim trybie, zgodnie z art. 564(b)(1) Ustawy, Tytuł 21 Kodeksu Stanów Zjednoczonych §360bbb-3(b)(1), do momentu wycofania powyższej deklaracji lub wycofania zgody na stosowanie leku (w zależności od tego, które z tych zdarzeń wystąpi wcześniej).

DOZWOLONE STOSOWANIE

Amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA) zezwoliła na stosowanie w sytuacji wyjątkowej niezarejestrowanego leku PF-07321332/rytonawir w leczeniu choroby COVID-19 wywołanej przez wirusa SARS-CoV-2 o łagodnym do umiarkowanego przebiegu u dorosłych i dzieci (w wieku 12 lat lub starszych o masie ciała co najmniej 40 kg) u których potwierdzono laboratoryjnie zakażenie wirusem SARS-CoV-2, wywołującego zespół ciężkiej ostrej niewydolności oddechowej (SARS-CoV-2), a w przypadku których występuje wysokie ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19, w tym hospitalizacji lub zgonu.

OGRANICZENIA ZATWIERDZONEGO STOSOWANIA

- PF-07321332/rytonawir nie został zatwierdzony do stosowania w leczeniu pacjentów wymagających hospitalizacji z powodu ciężkiego lub krytycznego przebiegu COVID-19.
- PF-07321332/rytonawir nie został zatwierdzony do stosowania w profilaktyce przed i po narażeniu na zakażenie wirusem w celu zapobiegania COVID-19.
- PF-07321332/rytonawir nie został zatwierdzony do stosowania przez okres dłuższy niż 5 kolejnych dni.

PF-07321332/rytonawir może być przepisywany pacjentom wyłącznie przez lekarzy, dyplomowane pielęgniarki (APRN) oraz lekarzy asystentów upoważnionych zgodnie z prawem stanowym do przepisywania leków z klasy terapeutycznej, do której należy PF-07321332/rytonawir (tj. leków przeciwiinfekcyjnych).

PF-07321332/rytonawir nie został zatwierdzony do stosowania w żaden sposób, w tym również do stosowania w leczeniu COVID-19.

PF-07321332/rytonawir został dopuszczony do stosowania w sytuacji wyjątkowej wyłącznie przez okres

obowiązywania deklaracji stwierdzającej utrzymywanie się okoliczności uzasadniających stosowanie go w takim trybie, zgodnie z art. 564(b)(1) amerykańskiej Federalnej ustawy o żywności, lekach i kosmetykach, do momentu wygaśnięcia lub wycofania zgody na jego stosowanie (w zależności od tego, które z tych zdarzeń wystąpi wcześniej).

WAŻNE INFORMACJE DOTYCZĄCE BEZPIECZEŃSTWA

PF-07321332/rytonawir jest **przeciwwskazany u pacjentów, u których w wywiadzie zgłoszono klinicznie istotne reakcje nadwrażliwości** (np. toksyczną nekrolizę naskórka [TEN] lub zespół Stevensa-Johnsona) na jego składniki aktywne (PF-07321332 lub rytonawir) lub jakiegokolwiek inne składniki produktu.

PF-07321332/rytonawir jest **przeciwwskazany do stosowania z lekami, których klirens w dużym stopniu uzależniony jest od CYP3A** i których podwyższone stężenia wiążą się z ciężkimi lub zagrażającymi życiu reakcjami:

- Antagonista receptorów alfa-1-adrenergicznych: alfuzosyna
- Leki przeciwbólowe: petydyna, piroksykam, propoksyfen
- Leki przeciwdławicowe: ranolazyna
- Leki przeciwarytmiczne: amiodaron, dronedaron, flekainid, propafenon, chinidyna
- Leki przeciw dnie moczanowej: kolchicyna
- Leki przeciwpsychotyczne: lurazydon, pimozyd, klozapina
- Pochodne sporyszu: dihydroergotamina, ergotamina, metylergonowina
- Inhibitory reduktazy HMG-CoA: lowastatyna, simwastatyna
- Inhibitor PDE5: sildenafil (Revatio®) stosowany w terapii nadciśnienia płucnego
- Środki uspokajające/nasenne: triazolam, midazolam podawany doustnie

PF-07321332/rytonawir **jest przeciwwskazany do stosowania z lekami, które są silnymi induktorami CYP3A**, w przypadku których znacznie obniżone stężenie PF-07321332 lub rytonawiru w osoczu może wiązać się z potencjalną utratą odpowiedzi wirusologicznej i opornością. Leczenie PF-07321332/rytonawir nie może być podjęte natychmiast po odstawieniu któregokolwiek z poniższych leków ze względu na utrzymywanie się działania induktora CYP3A po zaprzestaniu jego podawania:

- Leki przeciwnowotworowe: apalutamid
- Leki przeciwpadaczkowe: karbamazepina, fenobarbital, fenytoina
- Leki przeciwprątkowe: ryfampicyna
- Produkty ziołowe: ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*)

Dostępność danych klinicznych dotyczących PF-07321332/rytonawir jest ograniczona. **Mogą wystąpić ciężkie i nieprzewidywane zdarzenia niepożądane**, które nie zostały wcześniej zgłoszone podczas stosowania PF-07321332/rytonawir.

Ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych z powodu interakcji z innymi lekami: Rozpoczęcie stosowania PF-07321332/rytonawir, inhibitora CYP3A, u pacjentów otrzymujących leki metabolizowane przez CYP3A lub rozpoczęcie stosowania leków metabolizowanych przez CYP3A u pacjentów już otrzymujących PF-07321332/rytonawir może skutkować zwiększeniem stężenia leków metabolizowanych przez CYP3A w osoczu. Rozpoczęcie stosowania leków, które hamują lub indukują CYP3A może odpowiednio zwiększać lub zmniejszać stężenie PF-07321332/rytonawir. Powyższe interakcje z innymi lekami mogą prowadzić do:

- wystąpienia klinicznie istotnych działań niepożądanych, mogących skutkować ciężkimi, zagrażającymi życiu lub śmiertelnymi zdarzeniami, wynikającymi z większej ekspozycji na równoległe przyjmowane leki,
- wystąpienia klinicznie istotnych zdarzeń niepożądanych, wynikających z większej ekspozycji na

PF-07321332/rytonawir,

- utraty działania terapeutycznego PF-07321332/rytonawir i możliwego wystąpienia oporności wirusowej.

Więcej informacji na temat klinicznie istotnych interakcji z innymi lekami oraz leków przeciwwskazanych przedstawiono w Tabeli nr 1 w Broszurze informacyjnej dla podmiotów medycznych. Należy przeanalizować możliwość interakcji z innymi lekami przed i w trakcie terapii lekiem PF-07321332/rytonawir. Należy przeanalizować leki podawane równoległe z lekiem PF-07321332/rytonawir i monitorować zdarzenia niepożądane związane z tymi lekami.

Hepatotoksyczność: U pacjentów przyjmujących rytonawir obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, kliniczne zapalenie wątroby i żółtaczkę. Z tego względu należy zachować ostrożność podczas podawania leku PF-07321332/rytonawir pacjentom z **wcześniejszymi chorobami wątroby, zaburzeniami aktywności enzymów wątrobowych lub zapaleniem wątroby.**

Ponieważ PF-07321332 jest podawany jednocześnie z rytonawirem, może istnieć **ryzyko wystąpienia oporności wirusa HIV-1 na inhibitory proteazy HIV** u osób z niekontrolowanym lub niezdiagnozowanym zakażeniem HIV-1.

Zdarzeniami niepożądanymi odnotowanymi w grupie pacjentów, który podano PF-07321332/rytonawir ($\geq 1\%$), które występowały z większą częstością (≥ 5 osób różnicy) w porównaniu z grupą placebo były zaburzenia smaku (odpowiednio 6% i $<1\%$), biegunka (3% i 2%) oraz nadciśnienie (1% i $<1\%$) i bóle mięśni (1% i $<1\%$). Odsetek przypadków przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych wynosił 2% w grupie PF-07321332/rytonawir i 4% w grupie placebo.

Obowiązkowe zgłaszanie ciężkich zdarzeń niepożądanych i błędów w stosowaniu leku: Lekarz przepisujący lek i/lub osoba wyznaczona przez lekarza do przepisania leku ma/mają obowiązek zgłaszać wszelkie ciężkie zdarzenia niepożądane i błędy w stosowaniu leku potencjalnie związane z PF-07321332/rytonawir w ciągu 7 dni kalendarzowych od wystąpienia danego zdarzenia.

W przypadku wystąpienia działania niepożądanego produktu leczniczego Pfizer prosimy o kontakt z naszym Działem Monitorowania Bezpieczeństwa Leku w Polsce: tel. 22 335 63 26 albo o przesłanie opisu działania niepożądanego wraz ze zwrótnymi danymi kontaktowymi na adres:

Pfizer Polska Sp. z o.o.
ul. Żwirki i Wigury 16 B
02-092 Warszawa

bądź elektronicznie: POL.AEReporting@pfizer.com

Działania niepożądane oraz dane kontaktowe i osobowe podane powyższą drogą zostaną przetworzone przez Pfizer Polska Sp. z o.o. jako administratora danych zgodnie z Pfizer Pharmacovigilance Privacy Policy, osiągalnej pod adresem <https://privacycenter.pfizer.com/safety>.

PF-07321332/rytonawir **jest inhibitorem CYP3A** i może zwiększać stężenie w osoczu leków metabolizowanych głównie przez CYP3A. PF-07321332/rytonawir jest przeciwwskazany do stosowania z lekami, których klirens w dużym stopniu uzależniony jest od CYP3A i których podwyższone stężenia wiążą się z ciężkimi lub zagrażającymi życiu reakcjami. Jednoczesne podawanie z innymi substratami CYP3A może wymagać zmiany dawki lub dodatkowego monitorowania.

PF-07321332 i rytonawir są substratami CYP3A. Z tego względu leki indukujące CYP3A mogą obniżyć stężenie PF-07321332 i rytonawiru w osoczu oraz osłabiać działanie terapeutyczne PF-07321332/rytonawir.

Ciąża: Brak danych dotyczących stosowania PF-07321332 u pacjentek w ciąży, które umożliwiłyby ocenę związanego z leczeniem ryzyka wystąpienia ciężkich wad wrodzonych, poronienia lub niekorzystnego oddziaływania na matkę lub płód. Opublikowane wyniki badań obserwacyjnych dotyczących stosowania rytonawiru u kobiet w ciąży nie wykazały wzrostu ryzyka wystąpienia ciężkich wad wrodzonych. Opublikowane wyniki badań dotyczących rytonawiru są niewystarczające do ustalenia ryzyka poronienia, wynikającego z przyjmowania leku. Brak leczenia COVID-19 u kobiety w ciąży stwarza ryzyko zarówno dla matki, jak i dla płodu.

Laktacja: Brak danych dotyczących obecności PF-07321332 w mleku ludzkim lub zwierzęcym, wpływu na niemowlę karmione piersią i wpływu na laktację. U karmionego potomstwa szczurów, którym podawano PF-07321332, zaobserwowano przemijające zmniejszenie masy ciała. Według opublikowanych, ograniczonych danych rytonawir jest obecny w mleku ludzkim. Brak informacji na temat wpływu rytonawiru na niemowlę karmione piersią lub wpływu leku na laktację. Należy rozważyć korzyści rozwojowe i zdrowotne wynikające z karmienia piersią, a także potrzebę kliniczną matki dotyczącą przyjęcia PF-07321332/rytonawir, jak również wszelkie możliwe niekorzystne efekty na karmione piersią niemowlę, wynikające z przyjmowania PF-07321332/rytonawir lub choroby współistniejącej matki. Kobiety karmiące piersią chore na COVID-19 powinny stosować się do wytycznych klinicznych, aby uniknąć narażenia niemowlęcia na zakażenie wirusem SARS-CoV-2.

Zapobieganie ciąży: Stosowanie rytonawiru może zmniejszać skuteczność złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Należy doradzać pacjentkom stosującym złożone hormonalne środki antykoncepcyjne stosowanie skutecznych alternatywnych metod antykoncepcji lub dodatkowych barierowych metod antykoncepcji.

Pacjenci pediatryczni: PF-07321332/rytonawir nie został zatwierdzony do stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat lub o masie ciała poniżej 40 kg. Nie ustalono bezpieczeństwa ani skuteczności produktu PF-07321332/rytonawir u pacjentów pediatrycznych. Oczekuje się, że zatwierdzony schemat dawkowania u osób dorosłych spowoduje porównywalne stężenie PF-07321332 i rytonawiru w osoczu u pacjentów w wieku 12 lat lub starszych o masie ciała co najmniej 40 kg, w badaniu klinicznym EPIC-HR uczestniczyły osoby dorosłe o masie ciała.

Ogólnoustrojowa ekspozycja na PF-07321332 zwiększa się u pacjentów z niewydolnością nerek wraz ze wzrostem jej nasilenia. Nie ma konieczności zmiany dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek. **U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (eGFR \geq 30 do $<$ 60 ml/min) należy zmniejszyć dawkę PF-07321332/rytonawir do 150 mg PF-07321332 i 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę przez 5 dni. Na recepcie należy podać określoną liczbowo dawkę każdej substancji czynnej leku PF-07321332/rytonawir. Lekarze powinni informować pacjentów o dawkowaniu leku z uwzględnieniem czynności nerek. **PF-07321332/rytonawir nie jest zalecany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek** (eGFR $<$ 30 ml/min na podstawie wzoru CKD-EPI), dopóki nie zostaną zgromadzone dodatkowe dane. Nie określono właściwej dawki w przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.**

Nie ma konieczności zmiany dawki PF-07321332/rytonawir u pacjentów z łagodnymi (klasa A w skali Childa-Pugha) lub umiarkowanymi (klasa B w skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby. Brak danych dotyczących farmakokinetyki czy bezpieczeństwa stosowania PF-07321332 lub rytonawiru u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg Childa-Pugha). Z tego względu **PF-07321332/rytonawir nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.**

O spółce Pfizer: przełomy, które zmieniają życie pacjentów

Spółka Pfizer wykorzystuje wiedzę naukową i globalne zasoby, aby zapewniać pacjentom terapie

przedłużające ich życie i znacząco podnoszące jego jakość. Dążymy do wyznaczania standardów jakości, bezpieczeństwa i wartości w procesie odkrywania, tworzenia i wytwarzania produktów leczniczych, w tym innowacyjnych leków i szczepionek. Każdego dnia pracownicy spółki Pfizer na rynkach rozwiniętych i rozwijających się promują zdrowie oraz udoskonalają metody profilaktyki i leczenia oraz terapie, które stawiają czoła najniebezpieczniejszym chorobom naszych czasów. Będąc jedną z wiodących, innowacyjnych spółek biofarmaceutycznych na świecie ponosimy dużą odpowiedzialność, dlatego współpracujemy z dostawcami usług medycznych, rządami i lokalnymi społecznościami, zwiększając dostępność wysokiej jakości i przystępnej kosztowo opieki zdrowotnej na całym świecie. Od ponad 170 lat pomagamy tym, którzy na nas liczą. Regularnie publikujemy informacje, które mogą być istotne dla inwestorów na naszej stronie internetowej www.Pfizer.com. Aby uzyskać więcej informacji, zachęcamy do odwiedzin na stronie www.Pfizer.com.sg, obserwowania nas na Twitterze [@Pfizer](https://twitter.com/Pfizer) i [@Pfizer News](https://twitter.com/PfizerNews), [LinkedIn](https://www.linkedin.com/company/pfizer), [YouTube](https://www.youtube.com/channel/UCv31111111111111111111), a także polubienia naszej strony na Facebooku [Facebook.com/Pfizer](https://www.facebook.com/Pfizer).

Oświadczenie Pfizer

Informacje przedstawione w niniejszym komunikacie są ważne na 22 grudnia 2021 r. Spółka Pfizer wyłącza obowiązek uaktualniania stwierdzeń dotyczących przyszłości przedstawionych w niniejszej informacji prasowej w związku z pojawieniem się nowych informacji lub wystąpieniem przyszłych zdarzeń.

Niniejsza informacja prasowa zawiera informacje odnoszące się do przyszłości, dotyczące działań spółki Pfizer podejmowanych w celu zwalczania COVID-19 oraz leku PF-07321332/rytonawir (w tym informacje o jego dopuszczeniu do stosowania w sytuacji wyjątkowej w USA oraz wnioskach rejestracyjnych i wnioskach o dopuszczenie do stosowania w innych jurysdykcjach, możliwym złożeniu wniosku NDA w USA, ocenie jakościowej dostępnych danych, potencjalnych korzyściach, oczekiwaniach dotyczących badań klinicznych, umowie na dostawy dawek leku zawartej z rządem USA oraz harmonogramie dostaw na jej podstawie, innych umowach na dostawy oraz umowie z MPP, działaniach mających na celu zapewnienie sprawiedliwego dostępu do leku, przewidywanych terminach odczytu danych, wnioskach rejestracyjnych, zgodach wydawanych przez agencje regulacyjne lub pozwoleniach na dopuszczenie do obrotu, możliwości utrzymania działania przeciwwirusowego wobec wariantów wirusa, planowanych inwestycjach oraz o przyszłym wytwarzaniu, dystrybucji i dostawach), które obarczone są różnego rodzaju ryzykiem i które cechuje niepewność, przez co faktyczne efekty mogą być znacząco różne od efektów przedstawionych w informacjach odnoszących się do przyszłości lub od efektów dorozumianych na ich podstawie. Ryzyko i niepewność dotyczą, między innymi, niepewności nieodłącznie związanej z badaniami i rozwojem, w tym niepewności dotyczącej osiągnięcia przewidywanych klinicznych punktów końcowych, niepewności dotyczącej dat rozpoczęcia i zakończenia badań klinicznych, dat złożenia wniosków rejestracyjnych, dat wydania zgód przez agencje regulacyjne lub daty wprowadzenia produktu na rynek, jak również niepewności związanej z danymi przedklinicznymi, między innymi możliwości pojawienia się niekorzystnych nowych danych przedklinicznych, klinicznych lub dotyczących bezpieczeństwa oraz niepewności związanej z dalszymi analizami już dostępnych danych przedklinicznych, klinicznych lub dotyczących bezpieczeństwa, w tym możliwości osiągnięcia odmiennych wyników końcowych badania EPIC-SR od wyników analizy wstępnej; możliwości osiągnięcia zbliżonych wyników klinicznych lub innego rodzaju wyników, np. w zakresie dotychczas obserwowanej skuteczności, bezpieczeństwa oraz tolerancji, zebranych w ramach dodatkowych badań lub badań prowadzonych na większych i bardziej zróżnicowanych populacjach po wprowadzeniu leku na rynek; ryzyko wystąpienia poważnych i nieoczekiwanych zdarzeń niepożądanych, które nie były wcześniej zgłaszane w związku ze stosowaniem leku PF-07321332/rytonawir; możliwości odmiennej interpretacji i oceny danych z badań przedklinicznych i klinicznych, między innymi w ramach procesu recenzowania/publikacji, przez społeczność naukową ogółem lub przez agencje regulacyjne; niepewności tego, czy agencje regulacyjne będą zadowolone z projektu i wyników badań przedklinicznych i klinicznych prowadzonych obecnie lub przyszłych; niepewności tego, czy i kiedy w poszczególnych jurysdykcjach możliwe będzie złożenie wniosku o pozwolenie na stosowanie w sytuacji wyjątkowej lub o warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla jakichkolwiek potencjalnych wskazań do stosowania leku PF-07321332/rytonawir, a w przypadku uzyskania zgody – niepewności dotyczącej tego, czy i kiedy pozwolenie na stosowanie w

Pfizer uzyskuje od FDA zgodę na stosowanie w sytuacji wyjątkowej nowego doustnego leku przeciwwirusowego przeciw COVID-19

Polskojęzyczna wersja informacji prasowej

Original title: Pfizer Receives U.S. FDA Emergency Use Authorization for Novel COVID-19 Oral Antiviral Treatment

V EN 22 12 2021 V PL 05 01 2022

GCMA: PP-PFE-POL-0356

sytuacji wyjątkowej lub dopuszczenie do obrotu wygasną lub zostaną unieważnione;

niepewności tego, czy i kiedy poszczególne agencje regulacyjne zatwierdzą wszelkiego rodzaju wnioski lub przedłożone dane dotyczące PF-07321332/rytonawir które mogą być w toku lub złożone (w tym wnioski o warunkowe dopuszczenie leku do obrotu w UE, potencjalne zgłoszenie NDA w USA oraz wnioski w innych jurysdykcjach), co będzie zależne od wielu czynników, w tym od określenia, czy korzyści płynące z zastosowania środka leczniczego przewyższają znane ryzyko, a także określenia skuteczności środka leczniczego oraz, w przypadku uzyskania zgody, tego, czy środek leczniczy osiągnie komercyjny sukces; decyzji agencji regulacyjnych, mających wpływ na oznaczanie lub proces wprowadzania na rynek, procesy wytwarzania, bezpieczeństwo lub inne kwestie, które mogą wpływać na dostępność lub komercyjny potencjał PF-07321332/rytonawir, obejmujące tworzenie produktów lub terapii przez inne podmioty; ryzyka związanego z dostępnością surowców do wytwarzania PF-07321332/rytonawir; ryzyka, że nie będziemy w stanie na czas zapewnić odpowiednich możliwości produkcyjnych, zwiększyć ich lub utrzymać dostępu do kanałów logistycznych lub kanałów dostaw, aby zaspokoić światowe zapotrzebowanie, co mogłoby negatywnie wpłynąć na możliwość dostarczenia przez nas szacowanych ilości leku PF-07321332/rytonawir w dotychczas ustalonych terminach; niepewności co do tego, czy i kiedy zostaną zawarte dodatkowe umowy dotyczące zakupu leku; ryzyka spadku lub zaniknięcia popytu na środek leczniczy; wpływu COVID-19 na działalność i wyniki finansowe Pfizer; a także wyników działań prowadzonych przez konkurencję.

Dalszy opis różnych rodzajów ryzyka i niepewności przedstawiono w Rocznym sprawozdaniu spółki Pfizer 10-K, dotyczącym roku podatkowego zakończonym w dniu 31 grudnia 2020 roku, oraz w dalszych sprawozdaniach na Formularzu 10-Q, między innymi w sekcjach powyższego Formularza o tytułach „Czynniki ryzyka” oraz „Informacje dotyczące przyszłości i czynniki, które mogą wpływać na przyszłe wyniki”, jak również w kolejnych sprawozdaniach na Formularzu 8-K. Wszystkie powyższe formularze są składane do amerykańskiej Komisji Papierów Wartościowych oraz są dostępne na stronach <https://www.sec.gov/> oraz <http://www.pfizer.com/>.