Annex 30
to Procedure for Expert Evaluation of
Registration Materials for Medicinal
Products Submitted for State
Registration (Re-registration), as well as for
Expert Evaluation of Materials Introducing
Amendments into the Registration Materials during the
Validity Period of Marketing
Authorization (paragraph 4 of Section IV)

REPORT ON CLINICAL TRIAL

1. Name of the Medicinal Product (Marketing Authorization No., if any)	AVIGAN (Favipiravir) 200 mg tablets
2. Applicant	Dr Reddy`s Laboratories Ltd 8-2-337, Road No. 3, Banjara Hills, Hyderabad, Telangana - 500 034, India
3. Manufacturer	TOYAMA FACTORY FUJIFILM TOYAMA CHEMICAL CO. LTD. 4-1, Shimo-Okui 2-Chome, Toyama-shi, Toyama, Japan
4. Performed studies	☒ yes ☐ no if no, provide reasons
1) type of the medicinal product registered or to be registered	**Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier)**
5. Full name of clinical trials, code number of clinical trial	**T705aJP312** A Phase III, Double-Blind, Non-Inferiority Study of Favipiravir versus Oseltamivir Phosphate in Patients with Influenza Virus Infection – A Multicenter, Double-Blind Study on Dynamic Allocation –
6. Phase of clinical trial	Phase III
7. Clinical trial was held	Hayashi Clinic and 152 other facilities From December 1, 2009 to November 12, 2010
8. Countries where the clinical trial was held	Japan
9. Number of subjects	750
10. Objective and secondary goals of the clinical trial	The primary objective is to demonstrate non-inferiority of favipiravir against oseltamivir phosphate based on the time to primary symptoms alleviation in patients infected with influenza given multiple oral doses of favipiravir for 5 days. The secondary objective is to compare the safety and efficacy of favipiravir with oseltamivir phosphate based on the safety and other efficacy endpoints.
11. Clinical trial design	A multicenter, double-blind, parallel-group, comparison study (dynamic allocation)

12. Main entry criteria	1) Patients aged between 20 and 74 years (on the day of giving informed consent) 2) Patients whose nasal or pharyngeal swab tested positive for influenza virus antigen 3) Patients with body (axillary) temperature of 38.0□C or higher at the time of enrollment 4) Patients with at least 2 or more of the following symptoms (moderate to severe in severity) at the time of enrollment: cough, sore throat, headache, nasal congestion, feeling feverish, body aches and pains, and fatigue (tiredness) 5) Patients who understood the requirements of the study and voluntarily consent in writing.
13. Studied drug, posology, strength	Study drug, Lot No.: T-705a tablet [200]: Each tablet containing 200 mg of favipiravir (Lot No. MA507F200) T-705a tablet [Placebo (100)]: A matching placebo tablet for T-705a tablet [200] (Lot No. LE602F100) Dose and mode of administration: Group T: Favipiravir 1200 mg (the first dosing) and 400 mg (the second dosing) on Day 1, followed by 400 mg twice daily for the subsequent 4 days Group O: Oseltamivir phosphate 75 mg twice daily for 5 days An individual patient was dynamically allocated to Group T or Group O by the patient registration center. At the first dose on Day 1, the patients took the test drug immediately after prescription at the study facility. At the second dose on Day 1, the patients took the test drug after an interval of at least 4 hours. After Day 2, the patients took the test drug in the morning and evening at least 30 min after meals.
14. Comparator, dosage, posology, strength	Control drug, Lot No.: Tamiflu capsule 75: Over capsuled Tamiflu capsule 75 contains 75 mg of Oseltamivir. (Lot No. MD502C075 for Japan; L0209229 for Korea and Taiwan) Tamiflu placebo capsule: A placebo capsule without Oseltamivir indistinguishable from Tamiflu capsule 75 in appearance. (Lot No. MD602C075 for Japan; L0209230 for Korea and Taiwan)
15. Concomitant therapy	(1) Concomitant drugs If any drug other than the test drugs is used during the period from the start of test drug treatment to the Day 15 visit (or at the time of discontinuation), it is necessary to enter the name of the drug used, its dosing method, daily dosage, duration, and objectives in the e-CRF. 1) Prohibited concomitant drugs It is prohibited to use drugs a) through m) (including their OTC versions) during the period from the start of test drug treatment until the Day 15 visit (or at the time of discontinuation).

	a) Antipyretic analgesics other than acetaminophen b) Combination cold remedy c) Antitussive drugs d) Antihistamines (excluding transdermal preparations and liniments) e) Chinese herbal drugs f) Probenecid g) Human immunoglobulin preparations h) Colony-stimulating factor preparations (G-CSF, etc.) i) Adrenocorticosteroids (excluding transdermal preparations and liniments) j) Immunosuppressants (excluding liniments) k) Other anti-influenza drugs (including amantadine hydrochloride) l) Other antiviral drugs (excluding liniments) m) Other investigational drugs n) Antibacterial drugs: the patients will be admitted to use antibacterial drugs when the secondary infection occurs after the test drug administration (Only applicable in Korea. This item was moved from "2) Drugs requiring careful concomitant" in accordance with the KFDA's direction).
16. Efficacy Endpoints	(1) Assessment of clinical symptoms 1) Time to primary symptoms alleviation (Time required for 7 major influenza symptoms to alleviate after the start of test drug treatment) "Alleviation" was defined as a state where all of the scores graded by the investigator based on the record of the patient diary remain unchanged for 21.5 hours or longer after all of the scores decrease to 1 or below. Scores graded within 4 hours after the administration of antipyretic analgesics were eliminated from the evaluation of "alleviation." "Time to primary symptoms alleviation," which was the primary endpoint of this study, was defined as the time required for all 7 symptoms of influenza (cough, sore throat, headache, nasal congestion, feeling feverish, body aches and pains, fatigue [tiredness]) to reach "alleviation" (the time point when all symptoms were scored 1 or below) from the start of test drug treatment. 2) Time to afebrile state (Time required for the body temperature to reach afebrile state after the start of test drug treatment) "Afebrile state" was defined as a state where the body temperature (axillary) remains at 36.9°C or below for 21.5 hours or longer after the body temperature returns to 36.9°C or below. "Time to afebrile state" was assessed as the time from the start of test drug treatment to the "afebrile state." The temperature measured within 4 hours after the administration of antipyretic analgesics was eliminated from the evaluation of the "afebrile state." 3) Time to symptoms alleviation by all symptoms The time from the start of test drug treatment to the "alleviation" state for each influenza symptom graded by the investigator based on the patient diary was evaluated. The score graded within 4 hours after the treatment with antipyretic analgesics was eliminated from the evaluation of the "alleviation." 4) Time to alleviation of fever (Time required for the body temperature to decrease) "Alleviation of fever" was defined as the state where the body temperature (axillary) remains at 37.4°C or below for 21.5 hours or longer after the body temperature returns to 37.4°C or below. "Time to alleviation of fever" was assessed as the time from the first drug administration to the time point when the body temperature returned to 37.4°C or below. The body

	temperature measured within 4 hours after treatment with antipyretic analgesics was eliminated from the evaluation for the "time to alleviation of fever." (2) Assessment of non-inferiority for the primary endpoint Non-inferiority of favipiravir to oseltamivir phosphate was verified when the lower limit of the 95% confidence interval of the estimated hazard ratio of Group T to Group O did not fall below 0.784.
17. Safety Endpoints	The investigator evaluated the severity of each adverse event observed during the study and judged its causal relationship to the test drug. The severity of symptoms were rated on a 3-category scale (mild, moderate, and severe) in accordance with the Criteria for Symptom Severity Evaluation and on a 5-grade scale (Grades 1 to 5) in accordance with the Japanese translation of Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE v3.0). In cases in which evaluation according to the latter 5-grade scale was not possible, grading was based on the rating according to the criteria for symptom severity evaluation. "Mild" was considered to be equivalent to "Grade 1," "Moderate" to "Grade 2," "Severe" to "Grade 3," "Life-threatening or disabling" to "Grade 4," and "Death related to an AE" to "Grade 5." The causal relationships to the test drug were rated on a 5-category scale (1, definitely related; 2, probably related; 3, possibly related; 4, remotely related; and 5, unrelated) in accordance with the Criteria for Judgment of Causal Relationship of Adverse Events. Adverse events for which a causal relationship to the test drug was rated as categories 1 through 4 were counted as adverse events for which a causal relationship to the test drug could not be ruled out.
18. Statistical methods	Efficacy: (1) Time to Symptoms Alleviation 1) A hazard ratio of Group T to Group O for time to alleviation of primary symptoms (cough, sore throat, headache, nasal congestion, feeling feverish, body aches and pains, and fatigue [tiredness]) and its 95% confidence interval were calculated using the Cox proportional hazard model. Non-inferiority of Group T to Group O was verified when the lower limit of the 95% confidence interval did not fall below non-inferiority margin. Data of patients who did not show symptom alleviation by Day 15 were censored. 2) The survival distribution function of time to primary symptoms alleviation was plotted using the Kaplan-Meier method for each group. A median and 95% confidence interval of time to primary symptoms alleviation were calculated. 3) Alleviation rates of primary symptoms at 24, 48, 72, and 96 hours after the start of test drug treatment were compared between groups taking adjustment factors at allocation and viral titer at enrollment into account. 4) Background factors were examined, and a hazard ratio of Group T to Group O was estimated using the Cox proportional hazard model taking background factors as covariates if appropriate. 5) Time to alleviation of all symptoms (cough, sore throat, headache, nasal congestion, feeling feverish, body aches and pains, fatigue [tiredness], neck

	pain, interrupted sleep, and loss of appetite) were analyzed as described in items 1), 3), and 4) above. Non-inferiority evaluation was not performed. 6) A distribution for the time to primary symptoms alleviation was assumed, and an accelerated model with adjustment factors at the time of allocation as covariates wasapplied to the distribution exploratorily. (2) Analysis of Time to Afebrile State 1) A hazard ratio of Group T to Group O for time to afebrile state and its 95% confidence interval were calculated using the Cox proportional hazard model. Data of patients who did not achieve afebrile state by Day 15 was censored. 2) The survival distribution function of time to afebrile state was plotted using the Kaplan-Meier method for each group. A median and 95% confidence interval of time to afebrile state were calculated. 3) Summary statistics of the body temperature at each measurement point were calculated for each group. 4) Afebrile state rates at 12, 24, 48, and 72 hours after the start of test drug treatment were compared between groups taking adjustment factors at allocation and viral titer at enrollment into account. 5) Background factors were examined and a hazard ratio of Group T to Group O was estimated using the Cox proportional hazard model taking background factors as covariates if appropriate. (3) Analysis of the Time to Alleviation of Fever 1) A hazard ratio of Group T to Group O for time to alleviation of fever and its 95% confidence interval were calculated using the Cox proportional hazard model. Data of patients who did not show fever alleviation by Day 15 were censored. 2) The survival distribution function of time to alleviation of fever was plotted using the Kaplan-Meier method for each group. Their medians and 95% confidence intervals were calculated. (4) Analysis of Virus 1) Viral titers were compared between groups taking viral titer at enrollment and adjustment factors at allocation into account. 2) Summary statistics of viral titers at each measurement point and their changes from baseline were calculated for each group. Time courses of viral titers were plotted for each group. 3) Virus survival rates (on the basis of virus detection) on Day 2, Day 3, Day 4, and Days 5 through 10 were calculated for each group. (5) Time to Symptoms Alleviation by All Symptoms 1) A hazard ratio of Group T to Group O for the time from the start of test drug treatment to alleviation of a symptom (with a score of 1 or below) and its 95% confidence interval were calculated for each symptom using the Cox proportional hazard model. Data of patients who did not show alleviation of a symptom by Day 15 were censored in the corresponding analysis. 2) The survival distribution function of time to alleviation of a symptom was plotted using the Kaplan-Meier method for each group. Medians and 95% confidence intervals of time to alleviation of a symptom were calculated. (6) Total Scores of All Symptoms

	1) Total scores of primary symptoms and all symptoms were compared between groups taking the total scores prior to the test drug treatment and adjustment factors at allocation into account. 2) Summary statistics of total scores at each measurement point were calculated for each group. (7) The Amount of Acetaminophen Used The amount of acetaminophen taken was compared between groups. (8) Secondary Infection in Respiratory System 1) The relative risk of Group T to Group O and its 95% confidence interval were calculated for the incidence of secondary infection in the respiratory system from the start of test drug treatment until Day 15. 2) The relative risk of Group T to Group O and its 95% confidence interval were calculated for the incidence of secondary infection from the start of test drug treatment until Day 15 for each respiratory system disease (pneumonia, bronchitis, sinusitis, and tympanitis). Safety: (1) Adverse Events 1) Adverse events entered in e-CRFs by the principle investigator and sub-investigators were coded using MedDRA Ver. 12.1. 2) The incidence of AEs was summarized by group and causal relationship to the test drugs. The relative risk of Group T to Group O and its 95% confidence interval were calculated for the incidence of AEs. (2) Laboratory Parameters 1) Summary statistics was calculated for each group and period. 2) Time course was presented graphically. 3) A shift table describing changes in laboratory parameters from prior to the test drug treatment to Day 3 and Day 8 was tabulated for each group. (3) Vital Signs 1) Summary statistics were calculated for each group and period. 2) Time course was presented graphically. 3) A shift table describing changes in vital signs from prior to the test drug treatment to Day 3 and Day 8 was provided for each group.
19. Demographics of the studied population (gender, age, race as well)	Patients with influenza aged between 20 and 74 years
20. Efficacy Results	Efficacy results: (1) Time to symptoms alleviation The lower limit of the 95% CI for the hazard ratio of favipiravir to oseltamivir for time to primary symptoms alleviation in patients included in the PPS exceeded a predetermined non-inferiority margin, which demonstrated the non-inferiority of favipiravir to oseltamivir phosphate. The lower limit of the 95% CI for the hazard ratio also exceeded the predetermined non-inferiority margin in patients included in the FAS. In this study, A (H1N1) 2009, A (H3N2), and influenza B viruses were detected. The median time to primary symptoms alleviation in favipiravir for these virus subtypes was 49.5, 70.0, and 77.1 hours, respectively. In contrast, the median time to primary symptoms alleviation in oseltamivir for these virus subtypes was 44.7, 64.4, and 114.8 hours, respectively. The median difference in time to primary symptoms alleviation among virus subtypes

	was smaller in favipiravir than in oseltamivir. The time to primary symptoms alleviation was longer in patients with higher total scores of primary symptoms at enrollment in both treatments, although its degree was greater in oseltamivir than favipiravir. As the time from symptom onset to visit became longer, alleviation rates in primary symptoms at 24, 48, 72, and 96 hours after the start of test drug treatment for oseltamivir tended to decline, whereas alleviation rates for favipiravir were less likely to be affected by the time from symptom onset to visit. (2) Analysis of Time to Afebrile State The median difference in time to afebrile state between favipiravir and oseltamivir for patients included in the PPS was 5.5 hours, and time to afebrile state was longer for favipiravir than for oseltamivir. (3) Time to alleviation of fever The median time to alleviation of fever was 1.4 hours longer in favipiravir than in oseltamivir for patients included in the PPS. The median difference in time to alleviation of fever was 4.1 hours shorter than that in time to afebrile state, suggesting that the difference between favipiravir and oseltamivir observed regarding the time to afebrile state was greatly affected by the difference in time required for the body temperature to decrease from 37.4°C to 36.9°C or less. (4) Antiviral effect In patients included in the PPS, negative rates of viral titers in favipiravir were equal to or greater than those in oseltamivir and they did not vary with virus subtypes. Negative rates of viral titers decreased with higher viral titers at enrollment and they decreased more markedly in oseltamivir than in favipiravir. It was therefore considered that favipiravir showed antiviral effects, regardless of virus subtypes or baseline viral titers. No influenza virus was isolated from the nasal cavity of patients receiving favipiravir after Day 5. (5) Time to symptoms alleviation by all symptoms In patients included in PPS, the time required for 90% to 95% of patients to achieve alleviation was longest for cough in both favipiravir and oseltamivir, and an alleviation in cough seemed to greatly affect time to symptoms alleviation. As for time to alleviation of cough, the time required for 50% of patients to achieve alleviation in symptoms (median time to alleviation of cough) was longer for favipiravir than for oseltamivir; however, the time required for 90% to 95% of patients to achieve alleviation in symptoms was almost the same between favipiravir and oseltamivir. Time to alleviation of sore throat and nasal congestion was also almost the same in both favipiravir and oseltamivir. (6) Total scores of all symptoms The time course of total scores of primary symptoms and all symptoms in patients included in the PPS was similar between favipiravir and oseltamivir. (7) Time to primary symptoms alleviation by acetaminophen usage The time to primary symptoms alleviation was longer in patients who used more acetaminophen, and the trend was more remarkable in oseltamivir than favipiravir. (8) Presence or absence of secondary infections of the respiratory system

	Treatment with favipiravir did not increase the risk of secondary infections of the respiratory system in patients included in the safety analysis set. No patients developed pneumonia after favipiravir treatment.
21. Safety Results	1) No death was reported in the safety analysis set (N=758). One patient experienced 1 serious adverse event other than death (Cellulitis) in favipiravir, and 1 patient experienced 1 serious adverse event other than death (Abortion spontaneous) in oseltamivir. The causal relationship between the test drug and these events were considered as "unrelated." (2) In favipiravir (N=378), 18 significant adverse events other than serious adverse eventswere reported in 13 patients. In oseltamivir (N=380), 22 significant adverse events other than serious adverse events were reported in 19 patients. The incidence of significant adverse events other than serious adverse events in favipiravir and oseltamivir was 3.4% and 5.0%, respectively. In favipiravir, 2 patients experienced 2 adverse events resulting inwithdrawal (Eczema and Enteritis infectious). In oseltamivir, 4 patients experienced 6adverse events resulting in withdrawal (Eczema, Gastroenteritis, Vomiting, Pruritus, Rash, and Herpes simplex). The incidence of adverse events resulting in withdrawal in favipiravir and oseltamivir was 0.5% and 1.1%, respectively. A causal relationship between adverse events resulting in withdrawal could not be ruled out for Eczema, Gastroenteritis, Vomiting, Pruritus, and Rash. None of these adverse events were regarded as clinically critical. (3) The incidence of adverse events was 31.7% (120/378, 163 events) in favipiravir and 25.3% (96/380, 135 events) in oseltamivir. These adverse events were classified as moderate or less severe. The relatively frequently reported adverse events were Diarrhoea (24 events) and Blood uric acid increased (21 events) in favipiravir and Diarrhoea (23 events), Vomiting (10 events), Nausea (9 events), and Blood triglycerides increased (8 events) in oseltamivir. Diarrhoea, which was most frequently observed with favipiravir, also occurred frequently in patients treated with oseltamivir. Therefore, Blood uric acid increased appeared to be an adverse event specific to favipiravir. (4) The incidence of adverse events was higher in favipiravir than in oseltamivir (95% CI of relative risk: 1.001, 1.578). However, the incidence of adverse events excluding Blood uric acid increased was similar in favipiravir and oseltamivir (95% CI of relative risk: 0.849, 1.373). In addition, the incidence of adverse events classified as moderate or more severe was similar in favipiravir and oseltamivir (95% CI of relative risk: 0.600, 2.078). (5) The incidence of adverse events in favipiravir was not affected by the presence or absence of liver function test abnormalities, and the incidence did not increase in patients with liver function test abnormalities. It was considered that the risk of adverse events in favipiravir was equal to or lower than the risk of those caused by oseltamivir in patients with mild renal impairment. (6) The relative risk for the incidence of adverse events in favipiravir did not increase to 2 or more after use of any concomitant drug. The relative risks for the presence or absence of antipyretics, which were used most frequently

	with the test drug, were similar for both favipiravir and oseltamivir. It was considered that when favipiravir was used in combination with drugs inhibiting AO or those metabolized by AO, the risk of adverse events was equal to or less than the risk of those caused by oseltamivir. (7) Regarding the laboratory values including the endocrine test results, vital signs, and ECG findings, no specific tendency was noticed after administration of the test drug except for uric acid. No clinically critical abnormality was recognized in the test results.
22. Conclusions	Favipiravir was expected to improve symptoms in patients with influenza virus infection within 2 to 3 days of treatment, regardless of virus subtypes. There were no medical findings or signs associated with the transient increase in uric acid levels, and no clinically significant adverse events. From these results, favipiravir, a novel RNA polymerase inhibitor, appeared to serve as a new treatment option for influenza virus infection.

Applicant (Marketing Authorization holder)

Signature	Shifa
Date	**25th October 2020**
Full name with Position	**Dr. Shifa Farhan Shaikh MBBS, MD.** **Lead – Medico Regulatory Affairs**

м. Київ * Україна *
"ДР. РЕДДІ'С ЛАБОРАТОРІС ЛІМІТЕД"
Ідентифікаційний код

Додаток 30
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські засоби,
що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення змін до
реєстраційних матеріалів протягом дії
реєстраційного посвідчення (пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення)	АВІГАН (Фавіпіравір) таблетки по 200 мг
2. Заявник	Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд; 8-2-337, Роуд № 3, Банджара Хіллз, Хайдерабад, Телангана – 500 034, Індія / Dr Reddy`s Laboratories Ltd; 8-2-337, Road No. 3, Banjara Hills, Hyderabad, Telangana - 500 034, India
3. Виробник	ТОЯМА ФЕКТОРІ ФУДЖИФІЛЬМ ТОЯМА КЕМІКАЛ КО., ЛТД; 4-1, Шимо-Окуї 2-Чоме, Тояма-ши, Тояма, Японія / TOYAMA FACTORY FUJIFILM TOYAMA CHEMICAL CO. LTD; 4-1, Shimo-Okui 2-Chome, Toyama-shi, Toyama, Japan
4. Проведені дослідження	☒ так ☐ні якщо ні, вказати причину
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	**Лікарський засіб з повним досьє (автономне досьє)**
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	**T705aJP312** Фаза III, подвійне сліпе дослідження, порівняння фавіпіравіру та озельтамівіру фосфату в пацієнтів з інфекцією вірусу грипу - багатоцентрове, подвійне сліпе дослідження динамічного розподілу-
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	Hayashi Clinic and 152 other facilities З 1 грудня 2009 року по 12 листопада 2010 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Японія

9. Кількість досліджуваних	750
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета полягає в тому, щоб продемонструвати не меншу якість фавіпіравіру щодо озельтамівіру фосфату, виходячи з часу що потрібен для полегшення основних симптомів у пацієнтів, інфікованих вірусом грипу, які отримували багаторазові пероральні дози фавіпіравіру протягом 5 днів. Вторинною метою є порівняння безпеки та ефективності фавіпіравіру з озельтамівіром фосфатом на основі даних щодо безпеки та інших кінцевих точок ефективності.
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове, подвійне сліпе, паралельно-групове порівняльне дослідження (динамічний розподіл).
12. Основні критерії включення	1) Пацієнти у віці від 20 до 74 років (на момент підписання інформованої згоди). 2) Пацієнти, у яких мазок з носа або глотки дав позитивний результат на антиген вірусу грипу. 3) Пацієнти з температурою тіла (пахвової впадини) 38,0 ° С або вище на момент включення в дослідження. 4) Пацієнти з, принаймні, 2-ма або більше з перелічених нижче симптомів (середнього та тяжкого ступеня тяжкості) на момент включення: кашель, біль у горлі, головний біль, нежить, лихоманка, болі в тілі та загальна слабкість (втома). 5) Пацієнти, які розуміють вимоги цього дослідження та добровільно дають письмову інформовану згоду.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Досліджуваний препарат, № партії: Таблетка Т-705а [200]: кожна таблетка, що містить 200 мг фавіпіравіру (партія № MA507F200) Таблетка Т-705а [Плацебо (100)]: відповідна таблетка плацебо для таблетки Т-705а [200] (партія № LE602F100) Доза та спосіб застосування: Група Т: 1-й день Фавіпіравір 1200 мг (перше дозування) та 400 мг (друге дозування), потім протягом наступних 4-х днів 400 мг двічі на день. Група О: Озельтамівір фосфат 75 мг двічі на день протягом 5 днів. Центр реєстрації пацієнтів динамічно розподіляв кожного пацієнта до групи Т або групи О. У 1-й день пацієнти приймали досліджуваний препарат відразу після призначення у дослідній установі – першу дозу. При отриманні другої дози 1-го дня пацієнти приймали досліджуваний препарат через інтервал не менше ніж 4 годин. З 2-го дня пацієнти приймали досліджуваний препарат вранці та ввечері, принаймні, через 30 хв після їжі.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Контрольний препарат, № партії: Капсула Таміфлю 75 мг: капсула Таміфлю 75 містить 75 мг озельтамівіру. (партія № MD502C075 для Японії; L0209229 для Кореї та Тайваню) Капсула плацебо Таміфлю: капсула плацебо без озельтамівіру за зовнішнім виглядом не відрізняється від капсули Таміфлю 75 мг. (партія № MD602C075 для Японії; L0209230 для Кореї та Тайваню)
15. Супутня терапія	(1) Супутні препарати

	Якщо будь-який інший лікарський засіб, окрім досліджуваних, застосовується протягом періоду лікування, від початку випробуваного лікування до 15-го дня контрольного відвідування (або після припинення лікування досліджуваним препаратом), необхідно внести назву препарату, що застосовувався, спосіб його дозування, добову дозу, тривалість та цілі в бланк звітності (e-CRF). 1) Заборонені супутні препарати Заборонено приймати лікарські препарати від a) до м) (включаючи їх позабіржові версії) під час всього періоду від початку випробуваного лікування препаратом до візиту на 15 день (або в момент припинення прийому препарату). a) Жарознижуючі анальгетики, окрім ацетамінофену б) Комбіновані ліки від застуди в) Протикашльові препарати г) Антигістамінні препарати (окрім трансдермальних препаратів та лініментів) д) Китайські рослинні препарати e) Пробенецид g) Препарати імуноглобулінів людини h) Препарати, що стимулюють лейкопоез (G-CSF тощо) i) Адренокортикостероїди (окрім трансдермальних препаратів та лініментів) j) Імунодепресанти (окрім лініментів) k) Інші протигрипозні препарати (включаючи амантадину гідрохлорид) l) Інші противірусні препарати (окрім лініментів) м) Інші досліджувані препарати n) Антибактеріальні препарати: пацієнти можуть приймати антибактеріальні препарати, коли приєднується вторинна інфекція після введення тестового препарату (застосовується лише в Кореї). Цей пункт було переміщено із розділу «2) Ліки, що вимагають обережного супутнього застосування» відповідно до вказівок KFDA).
16. Критерії оцінки ефективності	(1) Оцінка клінічної симптоматики. 1) Час до пом'якшення первинних симптомів (час, необхідний для полегшення 7 основних симптомів грипу після початку прийому досліджуваного препарату). «Полегшення» визначалося як стан, коли всі бали, оцінені дослідником на підставі записів у щоденнику пацієнта, залишаються незмінними протягом 21,5 години або довше після того, як усі показники знизяться до 1 або нижче. Оцінки, які оцінені протягом 4 годин після введення жарознижуючих анальгетиків, були виключені з оцінки критеріїв "полегшення". «Час до пом'якшення первинних симптомів», який був основною кінцевою точкою цього дослідження, визначався як час, необхідний для всіх 7 основних симптомів грипу (кашель, біль у горлі, головний біль, нежить, гарячка, болі в тілі, загальна слабкість [втома]), щоб досягти «полегшення» (момент часу, коли всі симптоми були оцінені 1 або нижче) від початку тестування препаратом. 2) Час до афебрильного стану (час, необхідний для того, щоб температура тіла нормалізувалася після початку прийому досліджуваного препарату). "Афебрильний стан" визначався як стан,

	коли температура тіла (пахвова) зберігається на рівні 36,9 ° С або нижче протягом 21,5 годин або довше після того, як вона нормалізувалася до 36,9 ° С або нижче. "Час до афебрильного стану" оцінювали як час від початку прийому досліджуваного препарату до "афебрильного стану". Температуру, яку вимірювали протягом 4 годин після введення жарознижуючих анальгетиків, була виключена з оцінки критеріїв "афебрильного стану". 3) Час до зменшення симптомів за всіма скаргами оцінювався часом від початку прийому досліджуваного препарату до стану «полегшення» для кожного симптому грипу, оціненого дослідником на основі записів у щоденнику пацієнта. Оцінка, яка проведена протягом 4 годин після застосування жарознижувальних анальгетиків, була вилучена з оцінки критеріїв «полегшення». 4) Час до послаблення гіпертермії (час, необхідний для зниження температури тіла) "Послаблення лихоманки" визначали як стан, коли температура тіла (пахвова) тримається на рівні 37,4° С або нижче протягом 21,5 години або довше. «Час до послаблення гіпертермії» оцінювали як час від першого прийому препарату до моменту, коли температура тіла знижувалася до 37,4 ° С або нижче. Температура тіла, виміряна протягом 4 годин після застосування жарознижувальних анальгетиків, була вилучена з критеріїв оцінки «час до послаблення гіпертермії». (2) Оцінка ефективності для первинної кінцевої точки фавіпіравіру показала не меншу ефективність відносно озельтамівіру фосфату, коли нижня межа 95-% довірчого інтервалу розрахункового співвідношення ризиків групи Т до групи О не опускалася нижче 0,784.
17. Критерії оцінки безпеки	Дослідник оцінював ступінь тяжкості кожної побічної реакції, яка спостерігалася під час дослідження, та судив про її причинно-наслідковий зв'язок із досліджуваним препаратом. Побічні явища класифікувались за 3-бальною шкалою тяжкості («Легка», «Помірна» або «Тяжка»), посилаючись на Критерії шкали тяжкості та за 5-бальною шкалою (від 1 до 5), посилаючись на загальні термінологічні критерії NCI щодо несприятливих подій v.3.0 (CTCAE v3.0). Якщо побічна реакція не відповідає жодній оцінці з вище наведених, її оцінювали за посиланням на шкалу критеріїв тяжкості. «Легкий», «Помірний», «Тяжкий», «Загрожує життю або інвалідизує» та «Смерть, пов'язана з побічним явищем» відповідала «1-му ступеню», «2-му ступеню», «3-му ступеню», «4-му ступеню» та «5-му ступеню» відповідно. Причинно-наслідковий зв'язок із досліджуваним препаратом оцінювали за шкалою з п'яти категорій 1. «Достовірний», 2. «Ймовірний», 3. «Можливий», 4. «Віддалений» або 5. «Без достовірного зв'язку», відповідно до Критеріїв причинно-наслідкового зв'язку несприятливих явищ. Небажані явища, оцінені як 1-4, розглядались як такі, що не можна виключити зв'язок з досліджуваним препаратом.
18. Статистичні методи	Ефективність: (1) Час усунення симптомів

	1) Співвідношення ризиків у групи Т до групи О протягом часу для полегшення первинних симптомів (кашель, біль у горлі, головний біль, нежить, лихоманка, болі в тілі та загальна слабкість [втома]) та 95% довірчий інтервал були розрахована за допомогою моделі пропорційної небезпеки Кокса. Не менша ефективність у групи Т щодо групи О була підтверджена, коли нижня межа 95 % довірчого інтервалу не опускалася нижче рівня безпечності. Були піддані переглянуті дані про пацієнтів, у яких до 15-го дня симптоми не були усунуті. 2) Функція розподілу тривалості часу для зменшення первинних симптомів була побудована за допомогою методу Каплана-Мейєра для кожної групи. Розраховували медіану та 95% довірчий інтервал часу до зменшення первинних симптомів. 3) Порівнювали показники полегшення первинних симптомів через 24, 48, 72 та 96 годин після початку прийому досліджуваного препарату між групами з урахуванням коригуючих коефіцієнтів при розподілі та титр вірусу при включенні в дослідження. 4) Були вивчені фонові фактори, і оцінено відношення ризику групи Т до групи О, використовуючи модель пропорційної небезпеки Кокса, беручи фонові фактори як коваріантних, якщо це було доречно. 5) Час до полегшення всіх симптомів (кашель, біль у горлі, головний біль, нежить, гарячка, болі в тілі, загальна слабкість [втома], біль у шиї, безсоння та втрата апетиту) аналізувались, як описано в пунктах 1), 3) та 4) вище. Оцінка неповноцінності не проводилась. 6) Було зроблено припущення про часовий розподіл між зменшенням первинних симптомів та прискореною модель з коректівними коефіцієнтами на момент розподілу в якості коваріантних. (2) Аналіз часу до досягнення нормалізації температури тіла (афебрильного стану) 1) Співвідношення ризику групи Т до групи О для часу до досягнення афебрильного стану та його 95% довірчий інтервал, були розраховані з використанням пропорційної моделі небезпеки Кокса. Були переглянуті дані про пацієнтів, які не досягли афебрильного стану до 15-го дня. 2) Функція розподілу часу до досягнення афебрильного стану була побудована за методом Каплана-Мейєра для кожної групи. Розраховували медіану та 95% довірчий інтервал часу до досягнення афебрильного стану. 3) Для кожної часової точки вимірювання були розраховані зведені статистичні дані про температури тіла для кожної групи. 4) Порівнювали показники афебрильного стану через 12, 24, 48 та 72 години після початку прийому випробуваного препарату між групами з урахуванням коригуючих коефіцієнтів при розподілі, та титру вірусу при включенні в дослідження. 5) Вивчено фонові фактори та оцінено співвідношення ризику групи Т до групи О, використовуючи пропорційну модель небезпеки Кокса, беручи фонові фактори як коваріантних, якщо це було доречно. (3) Аналіз часу необхідного для зниження рівня лихоманки 1) Співвідношення ризиків групи Т до групи О протягом часу необхідного для зменшення температури та її 95% довірчий інтервал

	були розраховані з використанням моделі пропорційного ризику Кокса. Були піддані цензурі дані про пацієнтів, у яких не спостерігалося зниження рівня гіпертермії до 15-го дня. 2) Функція розподілу часу, необхідного для зниження рівня гіпертермії, була побудована за допомогою методу Каплана-Мейєра для кожної групи. Розраховували їх медіани та 95% довірчі інтервали. (4) Аналіз вірусу 1) Титр вірусів грипу порівнювали між групами, яким проводився тест на вірусний титр при включенні в дослідження та оцінка коефіцієнта включення та коригування при розподілі. 2) Зведена статистика вірусних титрів у кожній точці вимірювання та їх зміни від вихідного рівня були розраховані для кожної групи. Для кожної групи були побудовані часові ряди вірусних титрів. 3) Коефіцієнт виживання вірусів (на основі виявлення вірусів) на 2, 3, 4 та 5-10 дні розраховували для кожної групи. (5) Час до усунення всіх симптомів 1) Співвідношення ризиків групи Т до групи О до часу від початку прийому випробуваного препарату до полегшення симптомів (з оцінкою 1 або нижче) та його 95% довірчий інтервал, розраховували для кожного симптому, використовуючи модель пропорційної небезпеки Кокса. Дані пацієнтів, які не показали послаблення симптому до 15 дня, були переглянуті у відповідному аналізі. 2) Функція розподілу часу необхідного на полегшення симптомів була побудована за допомогою методу Каплана-Мейєра для кожної групи. Були розраховані медіани та 95% довірчі інтервали для часу необхідного для полегшення симптомів. (6) Загальний бал усіх симптомів 1) Загальний бал первинних симптомів та всіх симптомів порівнювали між групами, беручи до уваги загальний бал всіх симптомів до початку лікування досліджуваним препаратом та коригувальні фактори при розподілі. 2) Зведена статистика загальних балів у кожній точці вимірювання розраховувалася для кожної групи. (7) Кількість використаного ацетамінофену Кількість прийнятого ацетамінофену порівнювали між групами. (8) Вторинна інфекція в дихальній системі 1) Відносний ризик групи Т до групи О та її 95% довірчий інтервал були розраховані для частоти розвитку вторинної інфекції в дихальній системі від початку застосування досліджуваного препарату до 15 дня. 2) Відносний ризик групи Т до групи О та її 95% довірчий інтервал були розраховані для частоти розвитку вторинної інфекції від початку випробуваного лікування досліджуваними препаратами до 15-го дня для кожного захворювання дихальної системи (пневмонія, бронхіт, синусит та тимпаніт). Безпека: (1) Побічні явища 1) Побічні явища, введені в бланк звітності (e-CRF) основним дослідником та субдослідником, кодувались за допомогою MedDRA Ver. 12.1.

	2) Частота ПЯ була узагальнена за групою та причинно-наслідковим зв'язком із досліджуваними препаратами. Відносний ризик групи Т до групи О та її 95% довірчий інтервал були розраховані для ймовірності виникнення ПЯ. (2) Лабораторні параметри 1) Підсумкова статистика була розрахована для кожної групи та періоду. 2) Часовий курс був представлений графічно. 3) Таблиця змін, що описує зміни лабораторних показників від початку лікування досліджуваним препаратами до 3 та 8 днів, була складена для кожної групи. (3) Життєво важливі показники 1) Зведена статистика була розрахована для кожної групи та періоду. 2) Часовий курс був представлений графічно. 3) Для кожної групи була надана таблиця змін, що описує зміни життєво важливих показників від початку лікування до 3-го та 8-го днів.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Пацієнти з вірусом грипом у віці від 20 до 74 років
20. Результати ефективності	Результати ефективності: (1) Час до полегшення симптомів Нижня межа коефіцієнту небезпеки з 95% ДІ фавіпіравіру до озельтамівіру, протягом часу необхідного для полегшення первинних симптомів у пацієнтів, включених до PPS, перевищувала визначену межу не меншої ефективності, що продемонструвало що фавіпіравір не відрізняється від озельтамівіру фосфату. Нижня межа 95% ДІ для співвідношення ризиків також перевищувала заздалегідь визначену межу не меншої ефективності у пацієнтів, включених до FAS. У цьому дослідженні були виявлені віруси грипу типу А (H1N1) 2009, типу А (H3N2) та грипу типу В. Середній час до полегшення первинних симптомів у групі фавіпіравіру для цих підтипів вірусу грипу становив 49,5, 70,0 та 77,1 години відповідно. На противагу цьому, середній час до досягнення полегшення первинних симптомів при прийомі озельтамівіру для цих підтипів вірусу грипу становили 44,7, 64,4 та 114,8 години відповідно. Медіана різниці в часі до досягнення полегшення первинних симптомів серед підтипів вірусу грипу була меншою у фавіпіравіру, ніж у озельтамівіру. Час до полегшення первинних симптомів був довшим у пацієнтів з вищими загальними балами по первинних симптомах при включенні в дослідження, в групи з обома способами лікування, хоча його ступінь був більшим у осельтамівіру, ніж у фавіпіравіру. Оскільки час від початку симптомів до візиту став довшим, показники полегшення первинних симптомів через 24, 48, 72 та 96 годин після початку медикаментозного лікуванням озельтамівіром мали тенденцію до зниження, тоді як показники полегшення симптомів при прийомі фавіпіравіру мали менший часовий вплив від моменту появи симптомів до візиту.

	(2) Аналіз часу досягнення афебрильного стану Середня різниця у часі досягнення афебрильного стану між фавіпіравіром та озельтамівіром для пацієнтів, які входили до PPS, становила 5,5 години, час досягнення афебрильного стану був довшим у фавіпіравіру, ніж у озельтамівіру. (3) Аналіз часу необхідного для зниження рівня гіпертермії Середній час зниження рівня гіпертермії був у фавіпіравіру на 1,4 години довшим, ніж у озельтамівіру для пацієнтів, які входили до PPS. Медіана різниці в часі до зменшення гіпертермії була на 4,1 години коротша, ніж у час до досягнення афебрильного стану, що свідчить про те, що на різницю між фавіпіравіром та озельтамівіром, що спостерігається щодо часу досягнення афебрильного стану, сильно вплинула різниця в часі, необхідна для зниження температури тіла до з 37,4 ° С до 36,9 ° С або менше. (4) Противірусний ефект У пацієнтів, включених до PPS, негативні показники титрів вірусу грипу, що приймали фавіпіравір були рівними або більшими, ніж показники у пацієнтів, що приймали озельтамівір, і вони незалежали від підтипів вірусу грипу. Негативні показники вірусних титрів знижувались із вищими рівнями титрів вірусів грипу при включенні в дослідження, і вони помітно більше зменшувались у озельтамівіру, ніж у фавіпіравіру. Тому вважалося, що фавіпіравір виявляє противірусні ефекти, які не залежить від підтипів вірусу грипу або вихідного рівня титрів вірусу. Після 5-го дня з носової порожнини пацієнтів, які отримували фавіпіравір, не було виділено вірусу грипу. (5) Час до усунення всіх симптомів У пацієнтів, включених у PPS, час, необхідний для полегшення симптомів у 90-95% пацієнтів, був найдовшим для кашлю як при прийомі фавіпіравіру, так і озельтамівіру, також полегшення кашлю, сильно впливає на час до усунення всіх симптомів. Що стосується часу на полегшення кашлю, час, необхідний для 50% пацієнтів для зменшення симптомів (середній час до полегшення кашлю), був довшим для фавіпіравіру, ніж для озельтамівіру; однак час, необхідний для полегшення симптомів у 90 до 95% пацієнтів, був майже однаковим між фавіпіравіром та озельтамівіром. Час до полегшення болю в горлі та нежиттю також був майже однаковим як для фавіпіравіру, так і для озельтамівіру. (6) Загальна оцінка усіх симптомів Часовий перебіг загальних оціночних балів первинних симптомів та усіх симптомів у пацієнтів, включених до PPS, був однаковим між фавіпіравіром та озельтамівіром. (7) Час до полегшення первинних симптомів при використанні ацетамінофену. Час до зменшення проявів первинних симптомів був довшим у пацієнтів, які застосовували більшу дозу ацетамінофену, і ця тенденція була більш помітною у пацієнтів, що приймали озельтамівір, ніж у пацієнтів, що приймали фавіпіравір. (8) Наявність або відсутність вторинних інфекцій дихальної системи Лікування фавіпіравіром не підвищувало ризик розвитку вторинних інфекцій дихальної системи у пацієнтів, включених до групи аналізу

	безпеки. Після лікування фавіпіравіром у жодного пацієнта не розвинулась пневмонія.
21. Результати безпеки	1) У групі аналізу безпеки не було летальних випадків (N = 758). У одиного пацієнта зафіксували 1 серйозне побічне явище, целюліт у групі що приймала фавіпіравіру, і ще в 1 пацієнта спостерігалось 1 серйозне побічне явище, спонтанний аборт в групі, що приймали озельтамівір. Причинно-наслідковий зв'язок між досліджуваним препаратом та цими подіями розглядався як «не пов'язаний». (2) У групі фавіпіравіру (N = 378) було повідомлено про 18 випадків значущих побічних явищ, окрім серйозних, у 13-ти пацієнтів. Щодо озельтамівіру (N = 380), у 19 пацієнтів було зареєстровано 22 випадки значущих побічних явищ, окрім серйозних. Частота значних побічних явищ, окрім серйозних, у фавіпіравіру та озельтамівіру становила 3,4% та 5,0% відповідно. У групі фавіпіравіру у 2 пацієнтів спостерігались 2 випадки побічних реакцій, що призвело до відміни прийому препарату (екзема та ентерит). У групі озельтамівіру у 4-х пацієнтів спостерігалося 6 випадків побічних явищ, що призвели до відміни препарату (екзема, гастроентерит, блювота, свербіж, висип та простий герпес). Частота виникнення побічних явищ, що призвели до відміни прийому фавіпіравіру та озельтамівіру, становила 0,5% та 1,1% відповідно. Не можна виключати причинно-наслідковий зв'язок між побічними явищами, що призводять до відміни прийому препарату, при екземі, гастроентериті, блювоті, свербежі та висипаннях. Жоден з цих побічних явищ не розглядався як клінічно значущий. (3) Частота побічних явищ становила 31,7% (120/378, 163 випадки) у фавіпіравіру та 25,3% (96/380, 135 випадків) у озельтамівіру. Ці побічні явища були класифіковані як середнього ступеня тяжкості. Порівняно частими побічними явищами були діарея (24 випадки) та збільшення рівня сечової кислоти в крові (21 випадки) у фавіпіравіру, та діарея (23 випадки), блювота (10 випадки), нудота (9 випадки) та підвищення рівня тригліцеридів у крові (8 випадки) у озельтамівіру. Діарея, яка найчастіше спостерігалася при застосуванні фавіпіравіру, з такою ж частотою спостерігалася у пацієнтів, які отримували озельтамівір. Тому підвищення рівня сечової кислоти в крові виявилося побічним явищем, характерним для фавіпіравіру. (4) Частота побічних явищ була вищою у групі фавіпіравіру, ніж у озельтамівіру (95% ДІ відносного ризику: 1,001, 1,578). Однак частота побічних явищ, за винятком підвищення рівня сечової кислоти в крові, була однаковою у фавіпіравіру та озельтамівіру (95% ДІ відносного ризику: 0,849, 1,373). Крім того, частота побічних явищ, класифікованих як середнього ступеня тяжкості або тяжкі, була однаковою для фавіпіравіру та озельтамівіру (95% ДІ відносного ризику: 0,600, 2,078). (5) На частоту побічних явищ фавіпіравіру не впливала наявність або відсутність відхилень від показників функції печінки, а частота не зростала у пацієнтів з порушенням функції печінки. Вважалося, що у пацієнтів із легкою нирковою недостатністю ризик розвитку побічних

	у фавіпіравіру дорівнює або менший, ніж ризик, спричинений озельтамівіром. (6) Відносний ризик частоти розвитку побічних явищ у фавіпіравіру не збільшився до 2 і більше, після використання будь-якого супутнього препарату. Відносні ризики при наявності або відсутності антипіретиків у лікуванні, які найчастіше використовувались із досліджуваним препаратом, були однаковими як для фавіпіравіру, так і для озельтамівіру. Вважалося, що при застосуванні фавіпіравіру в комбінації з препаратами, що інгібують АО, або тими, що метаболізуються АО, ризик розвитку побічних явищ дорівнює або менше ніж для озельтамівіру. (7) Що стосується лабораторних показників, включаючи результати гормональних досліджень, життєво важливих показників та результати ЕКГ, ніякої специфічної тенденції після введення досліджуваного препарату не було помічено, окрім зміни рівня сечової кислоти. У результатах тесту не було виявлено жодної клінічно значущої патології.
22. Висновок (заключення)	Очікувалось, що фавіпіравір покращить перебіг симптомів у пацієнтів з вірусною інфекцією грипу протягом 2–3 днів лікування, незалежно від підтипу вірусу грипу. Не було виявлено жодних медичних змін та ознак, пов'язаних із тимчасовим підвищенням рівня сечової кислоти, та жодних клінічно значущих побічних явищ. Виходячи з цих результатів, фавіпіравір, новий інгібітор РНК-полімерази, виявився новим варіантом лікування інфекції вірусу грипу.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

Підпис /Підпис/

Дата 25.10.2020

Повне ім'я та посада Др. Шифа Фархан Шайх МББС, МД

(Dr. Shifa Farhan Shaikh MBBS, MD)

Ведучий спеціаліст медичного та регуляторного департаменту

(Lead – Medico Regulatory Affairs)

Annex 30
to Procedure for Expert Evaluation of
Registration Materials for Medicinal
Products Submitted for State
Registration (Re-registration), as well as for
Expert Evaluation of Materials Introducing
Amendments into the Registration Materials during the
Validity Period of Marketing
Authorization (paragraph 4 of Section IV)

REPORT ON CLINICAL TRIAL

1. Name of the Medicinal Product (Marketing Authorization No., if any)	AVIGAN (Favipiravir) 200 mg tablets
2. Applicant	Dr Reddy`s Laboratories Ltd 8-2-337, Road No. 3, Banjara Hills, Hyderabad, Telangana - 500 034, India
3. Manufacturer	TOYAMA FACTORY FUJIFILM TOYAMA CHEMICAL CO. LTD. 4-1, Shimo-Okui 2-Chome, Toyama-shi, Toyama, Japan
4. Performed studies	☒ yes ☐ no if no, provide reasons
1) type of the medicinal product registered or to be registered	**Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier)**
5. Full name of clinical trials, code number of clinical trial	**T705aJP313** An Open-Label, Multicenter Phase III Clinical Study to evaluate the pharmacokinetics and safety of Favipiravir in Patients with Influenza Virus Infection
6. Phase of clinical trial	Phase III
7. Clinical trial was held	Hayashi Clinic and 15 other facilities From October 30, 2009 to November 28, 2009
8. Countries where the clinical trial was held	Japan
9. Number of subjects	16
10. Objective and secondary goals of the clinical trial	The pharmacokinetics and safety of favipiravir were evaluated by repeated oral administration of favipiravir in influenza patients and the results were applied to the 312 study, if required.
11. Clinical trial design	An open-label, multicenter study
12. Main entry criteria	(1) Patients aged between 20 and 74 years (on the day of giving informed consent)

	(2) Patients whose nasal or pharyngeal swab tested positive for influenza virus antigen (3) Patients with body (axillary) temperature of 38.0°C or higher at the time of enrollment (4) Patients with at least 2 or more of the following symptoms (moderate to severe in severity) at the time of enrollment: cough, sore throat, headache, nasal congestion, feeling feverish, body aches and pains, and fatigue (tiredness) (5) Patients who understood the requirements of the study and voluntarily consent in writing.
13. Studied drug, posology, strength	Study drug, Lot No.: T-705a tablet [200](Lot No. MA507F200) Dose and mode of administration: Favipiravir 1200 mg (the first dosing) and 400 mg (the second dosing) on Day 1, followed by 400 mg twice daily for the subsequent 4 days The study drug was taken twice daily with water. At the first dose on Day 1, the patients took the study drug immediately after prescription at the study facility. At the second dose on Day 1, the patients took the study drug after an interval of at least 4 hours. After Day 2, the patients took the study drug in the morning and evening at least 30 min after meals.
14. Comparator, dosage, posology, strength	None
15. Concomitant therapy	(1) Concomitant drugs If any drug other than the study drugs is used during the period from the start of study drug treatment to the Day 15 visit (or at the time of discontinuation), it is necessary to enter the name of the drug used, its dosing method, daily dosage, duration, and objectives in the e-CRF. 1) Prohibited concomitant drugs It is prohibited to use drugs a) through m) (including their OTC versions) during the period from the start of study drug treatment until the Day 15 visit (or at the time of discontinuation). a) Antipyretic analgesics other than acetaminophen b) Combination cold remedy c) Antitussive drugs d) Antihistamines (excluding transdermal preparations and liniments) e) Chinese herbal drugs f) Probenecid g) Human immunoglobulin preparations h) Colony-stimulating factor preparations (G-CSF, etc.) i) Adrenocorticosteroids (excluding transdermal preparations and liniments) j) Immunosuppressants (excluding liniments) k) Other anti-influenza drugs (including amantadine hydrochloride) l) Other antiviral drugs (excluding liniments) m) Other investigational drugs
16. Efficacy Endpoints	(1) Assessment of clinical symptoms 1) Time to primary symptoms alleviation "Alleviation" was defined as a state where all of the scores graded by the investigator based on the record of the patient diary remain unchanged for

	21.5 hours or longer after all of the scores decrease to 1 or below. In addition, scores graded within 4 hours after the administration of antipyretic analgesics were eliminated from the evaluation of "alleviation." "Time to primary symptoms alleviation," which was the primary endpoint of this study, was defined as the time required for all 7 symptoms of influenza (cough, sore throat, headache, nasal congestion, feeling feverish, body aches and pains, fatigue [tiredness]) to reach "alleviation" (the time point when all symptoms were scored 1 or below) from the start of study drug treatment. The time required for all influenza symptoms (cough, sore throat, headache, nasal congestion, feeling feverish, body aches and pains, fatigue [tiredness], neck pain, interrupted sleep, loss of appetite) to reach "alleviation" was assessed as a reference. 2) Time to afebrile state (Time required for the body temperature to reach afebrile state after the start of study drug treatment) "Afebrile state" was defined as a state where the body temperature (axillary) remained at 36.9°C or below for 21.5 hours or longer after the body temperature returned to 36.9°C or below. "Time to afebrile state" was assessed as the time from the start of study drug treatment to the "afebrile state." The temperature measured within 4 hours after the administration of antipyretic analgesics was eliminated from the evaluation of the "afebrile state." 3) Time to symptoms alleviation by all symptoms The time from the start of study drug treatment to the "alleviation" state for each influenza symptom graded by the investigator based on the patient diary was evaluated. The score graded within 4 hours after the treatment with antipyretic analgesics was eliminated from the evaluation of the "alleviation."
17. Safety Endpoints	Safety: The investigator evaluated the severity of each adverse event taking place during the study and judged its causal relationship to the study drug. The severity of symptoms was rated on a 3-category scale (mild, moderate, and severe) in accordance with the Criteria for Symptom Severity Evaluation and on a 5-grade scale (Grades 1 to 5) in accordance with the Japanese translation of Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE v3.0) version. In cases in which evaluation according to the latter 5-grade scale was not possible, grading was based on the rating according to the criteria for symptom severity evaluation. "Mild" was considered to be equivalent to "Grade 1," "Moderate" to "Grade 2," "Severe" to "Grade 3," "Life-threatening or causing incapability" to "Grade 4," and "Death" to "Grade 5." The causal relationships to the study drug was rated on a 5-category scale (1, definite; 2, probable; 3, possible; 4, remote; and 5, unrelated) in accordance with the criteria for judging the causal relationships of adverse events. Adverse events for which a causal relationship to the study drug was rated as categories 1 though 4 were counted as adverse events for which a causal relationship to the study drug cannot be ruled out.
18. Statistical methods	(1) Pharmacokinetic analysis 1) Time course of favipiravir and M1 concentration in plasma The time course of favipiravir and M1 concentration in plasma was shown. 2) Calculation of RP values

	3) Relationship between RP values and plasma favipiravir concentration A scatter diagram of RP values calculated from b) and trough values on Day 3 was shown. (2) Efficacy analysis 1) Time to symptoms alleviation a) For time to primary symptoms alleviation (cough, sore throat, headache, nasal congestion, feeling feverish, and body aches and pains), the median and 95% confidence interval were calculated. b) Time to all symptoms alleviation (cough, sore throat, headache, nasal congestion, feeling feverish, body aches and pains, fatigue, neck pain, interrupted sleep and loss of appetite) were analyzed according to the same method as a). 2) Time to afebrile state The median and 95% confidence interval of the time to afebrile state were calculated. 3) Time to alleviation by all symptoms The median and 95% confidence interval of the time to each symptom alleviation were calculated. 4) Viral titers from nasal swabs Viral titer at each measurement point and the summary statistics of the amount of change from the values before treatment were calculated. 5) Secondary infections of the respiratory system The frequency of secondary infections of the respiratory system from the start of study drug treatment until the morning of Day 15 were calculated. (3) Safety 1) Adverse Events By following the MedDRA/J Ver.12.1, the adverse events described by the investigators were interpreted and the frequency of adverse events was summed. 2) Laboratory Parameters a) Summary statistics was calculated for each period. b) Time course was presented graphically. c) A shift table describing changes in laboratory parameters from prior to the study drug treatment to Day 3 and Day 8 was tabulated.
19. Demographics of the studied population (gender, age, race as well)	Patients with influenza aged between 20 and 74 years
20. Efficacy Results	(1) For both favipiravir and M1, the plasma concentrations in patients who participated in this clinical study were nearly within the range of plasma drug concentrations of subjects from the JP111 study conducted on healthy adult subjects. On Day 15, as with healthy adult subjects, both favipiravir and M1 were not detected in the plasma of any patient. Also, no change in plasma favipiravir or M1 concentration caused by concomitant drugs was observed. (2) RP values were considered to be related to the ratio of the peak values of plasma drug concentration (M1/favipiravir). In patients who showed low RP values, the metabolism of favipiravir to M1 appeared to be low. No significant relationship was observed between RP values and the ratio of the trough values of plasma drug concentration (M1/favipiravir) on Day 3.

	(3) No significant relationship was observed between background factors and trough values of plasma favipiravir concentration on Day 3. However, for M1, those patients with lower body weight, BMI and CLcr values showed higher trough values of plasma M1 concentration on Day 3. In the patient with the lowest body weight and BMI value, the time course of plasma favipiravir or M1 was not significantly different compared to other patients. Additionally, in the patient who showed the lowest CLcr value, the time course of plasma favipiravir concentration was not significantly different compared to other patients. In this patient, M1 plasma concentration was slightly higher compared to other patients around trough values at Day 3 test and at Day 8 test value, however, the difference was not significant. (4) The median time to primary symptoms alleviation (95% confidence interval) and the median time to symptoms alleviation (95% confidence interval) were nearly the same, at 48.5 hours (20.3-89.1 hours) and 48.5 hours (20.8-89.1 hours), respectively. The median time to afebrile state (95% confidence interval) was 45.6 hours (37.5-68.2 hours). The mean ± standard deviation of the viral titer was 5.49±1.52 at baseline (at enrollment), 2.79±2.14 on Day 2, 0.41±0.84 on Day 3 and 0.00±0.00 log10TCID50 on Day 8, and decreased to below the detection limit after Day 3 (less than 1.5). The viral survival rate decreased on Day 3 and disappeared after Day 4 in all patients. The influenza virus type isolated from patients in this clinical study was the novel influenza A (H1N1) virus. It was therefore considered that favipiravir is effective against the novel influenza A (H1N1) virus.
21. Safety Results	(1) No serious adverse events including deaths and other significant adverse events were observed. The incidence of adverse events was 25.0% (4/16 patients, 5 events). The incidence of adverse events whose causal relationship to the study drug cannot be ruled out was 18.8% (3/16 patients, 4 cases), including one case in one patient each of Hyperuricaemia and Blood uric acid increased, and two cases in one patient each of Alanine aminotransferase increased and Aspartic acid aminotransferase increased. All observed adverse events were mild. (2) No significant shift in endocrine test values was observed. (3) No relationship was seen between the trough values of plasma favipiravir or M1 concentration on Day 3 and the presence or absence of adverse events. In contrast, the peak values of plasma favipiravir concentration on Day 1 were considered to be related to amount of change in blood uric acid. The trend showed that the higher the peak values of plasma drug concentration on Day 1, the larger the amount of change in blood uric acid. The same trend was seen in the relationship between trough values of plasma favipiravir concentration on Day 3 and the amount of change in blood uric acid. (4) No significant clinical abnormalities in vital signs and ECG readings were observed. (5) Blood uric acid increased was observed in the patient who showed the smallest CLcr value, however, no adverse events were observed in the patient who showed the lowest body weight and the smallest BMI value.
22. Conclusions	For both favipiravir and M1, the concentrations of the drugs in plasma of influenza patients in this clinical study were almost within the range of the results observed in individual subjects in group 1 of the JP111 study that enrolled healthy adults.

	Although this clinical study was conducted at an even higher dosage than that of the high dosage group from the JP205 study (600 mg twice daily for one day followed by600 mg once daily for 4 days), the incidence of adverse events was 25.0% (4/16 patients, 5 events), which did not exceed the incidence observed from the former group, 40.0% (22/55 patients, 34 events). Furthermore, the incidence of adverse events in this clinical study was not higher than that of healthy adults in group 1 of the JP111 study (66.7% [4/6 patients, 4 events]). No clinically significant abnormalities in clinical laboratory values, vital signs, or in the endocrine test were observed, therefore, it was concluded that pharmacokinetics and safety of favipiravir at the dosage specified in this clinical study had been confirmed.

Applicant (Marketing Authorization holder)

Signature	Shifa
Date	**25th October 2020**
Full name with Position	**Dr. Shifa Farhan Shaikh MBBS, MD.** **Lead – Medico Regulatory Affairs**

Додаток 30
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські засоби,
що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення змін до
реєстраційних матеріалів протягом дії
реєстраційного посвідчення (пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ
про клінічне випробування

1.Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення)	АВІГАН (Фавіпіравір) таблетки по 200 мг
2. Заявник	Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд; 8-2-337, Роуд № 3, Банджара Хіллз, Хайдерабад, Телангана – 500 034, Індія / Dr Reddy`s Laboratories Ltd; 8-2-337, Road No. 3, Banjara Hills, Hyderabad, Telangana - 500 034, India
3. Виробник	ТОЯМА ФЕКТОРІ ФУДЖИФІЛЬМ ТОЯМА КЕМІКАЛ КО., ЛТД; 4-1, Шимо-Окуї 2-Чоме, Тояма-ши, Тояма, Японія / TOYAMA FACTORY FUJIFILM TOYAMA CHEMICAL CO. LTD; 4-1, Shimo-Okui 2-Chome, Toyama-shi, Toyama, Japan
4. Проведені дослідження	☒ так ☐ні якщо ні, вказати причину
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	**Лікарський засіб з повним досьє (автономне досьє)**
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	**T705aJP313** Відкрите, багатоцентрове клінічне дослідження, фаза III, для оцінки фармакокінетики та безпеки фавіпіравіру у пацієнтів, інфікованих вірусом грипу
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	Hayashi Clinic and 15 other facilities З 30 жовтня 2009 року по 28 листопада 2009 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Японія

9. Кількість досліджуваних	16
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Фармакокінетика та безпека фавіпіравіру оцінювались шляхом багаторазового перорального прийому фавіпіравіру хворим на грип, а результати, за необхідності, застосовувались до дослідження 312.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите багатоцентрове дослідження
12. Основні критерії включення	(1) Пацієнти у віці від 20 до 74 років (на момент підписання інформованої згоди) (2) Пацієнти, у яких мазок з носа або глотки мав позитивний результат на антиген вірусу грипу (3) Пацієнти з температурою тіла (пахвова) на рівні 38,0°C або вище на момент включення в дослідження. (4) Пацієнти з, принаймні, 2-ма або більше з наступних симптомів (середнього та тяжкого ступеня тяжкості) на момент включення в дослідження: кашель, біль у горлі, головний біль, закладеність носа, відчуття лихоманки, біль у тілі та загальна слабкість (втома) (5) Пацієнти, які розуміють вимоги дослідження та можуть дати добровільну письмову інформовану згоду.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Досліджуваний препарат, партія №: таблетка Т-705а [200] (партія № MA507F200) Доза та спосіб введення: 1 день: Фавіпіравір 1200 мг (перше дозування) та 400 мг (друге дозування), потім 4 днів 400 мг двічі на день. Досліджуваний препарат приймали двічі на день, запиваючи водою. При першій дозі в 1-й день пацієнти приймали досліджуваний препарат відразу після призначення лікарем в дослідній установі. Другу дозу в 1-й день пацієнти приймали досліджуваний препарат через не менш, ніж через 4 години. Після 2-го дня пацієнти приймали досліджуваний препарат вранці та ввечері, принаймні, через 30 хв після їжі.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Жодного
15. Супутня терапія	(1) Супутні препарати Якщо будь-який лікарський засіб, окрім досліджуваного, використовується протягом періоду від початку лікування досліджуваним препаратом до візиту на 15-й день (або в момент припинення прийому препарату), необхідно ввести назву використовуваного препарату, спосіб його дозування, добову доза, тривалість та цілі в звітну форму (e-CRF). 1) Заборонені супутні препарати Заборонено вживати лікарські препарати від а) до м) (включаючи їх аналоги) протягом всього періоду від початку прийому досліджуваного препарату до візиту на 15-й день (або в момент припинення прийому препарату).

	a) Жарознижуючі анальгетики, крім ацетамінофену b) Комбіновані засоби від застуди c) Протикашльові препарати d) Антигістамінні препарати (окрім трансдермальних препаратів та лініментів) e) Китайські рослинні препарати f) Пробенецид g) Препарати імуноглобулінів людини h) Препарати, колнієстимулючого фактору (G-CSF тощо) i) Адренокортикостероїди (крім трансдермальних препаратів та лініментів) j) Імунодепресанти (окрім лініментів) k) Інші протигрипозні препарати (включаючи амантадину гідрохлорид) l) Інші противірусні препарати (окрім лініментів) m) Інші досліджувані препарати
16. Критерії оцінки ефективності	(1) Оцінка клінічних симптомів 1) Час до полегшення первинних симптомів «Полегшенням» визначали стан, коли всі бали, оцінені дослідником на основі записів у щоденнику пацієнта, залишалися незмінними протягом 21,5 години або довше після того, як усі оцінки знизились до 1 або нижче. Крім того, бали, які були оцінені протягом 4 годин після введення жарознижуючих анальгетиків, були виключені з критеріїв оцінки «полегшення». «Час до полегшення первинних симптомів», який був основною кінцевою точкою цього дослідження, визначався як час, необхідний для всіх 7 основних симптомів грипу (кашель, біль у горлі, головний біль, закладеність носа, гарячка, біль в тілі, загальна слабкість [втома]), щоб досягти «полегшення» (момент часу, коли всі симптоми були оцінені 1 або нижче) від початку прийому досліджуваного препарату. Час, необхідний для зникнення всіх симптомів грипу (кашель, біль у горлі, головний біль, закладеність носа, відчуття лихоманки, болі в тілі, загальна слабкість [втома], біль у шиї, безсоння, втрата апетиту), оцінювався як еталон. 2) Час до афебрильного стану (час, необхідний для того, щоб температура тіла досягла афебрильного стану після початку лікування досліджуваним препаратом). "Афебрильний стан" визначався як стан, коли температура тіла (пахвова) зберігалася на рівні 36,9° С або нижче протягом 21,5 годин або довше після того, як температура тіла знижувалась до 36,97 ° С або нижче. «Час до афебрильного стану» оцінювали як час від початку лікування досліджуваним препаратом до «афебрильного стану». Температура, яка була виміряна протягом 4 годин після введення жарознижуючих анальгетиків, була виключена з критеріїв оцінки "афебрильного стану". 3) Час до полегшення усіх симптомів Оцінювали час від початку лікування досліджуваним препаратом до стану «полегшення» для кожного симптому грипу, оціненого дослідником на основі щоденника пацієнта. Оцінка, яка була

	проведена протягом 4 годин після прийому жарознижувальних анальгетиків, була вилучена з критеріїв оцінки «полегшення».
17. Критерії оцінки безпеки	Безпека: Дослідник оцінював тяжкість кожної побічної події, що мала місце під час дослідження, та визначив її причинно-наслідковий зв'язок із досліджуваним препаратом. Побічні явища класифікувались за 3-бальною шкалою тяжкості («Легка», «Помірна» або «Тяжка»), посилаючись на Критерії шкали тяжкості та за 5-бальною шкалою (від 1 до 5), посилаючись на загальні термінологічні критерії NCI щодо несприятливих подій v.3.0 (японська версія JCOG / JSCO). Якщо побічна реакція не відповідала жодній оцінці з вище наведених, її оцінювали за посиланням на шкалу критеріїв тяжкості. «Легкий», «Помірний», «Тяжкий», «Загрожує життю або інвалідизує» та «Смерть, пов'язана з побічним явищем» відповідала «1-му ступеню», «2-му ступеню», «3-му ступеню», «4-му ступеню» та «5-му ступеню» відповідно. Причинно-наслідковий зв'язок із досліджуваним препаратом оцінювали за шкалою з п'яти категорій 1. «Достовірний», 2. «Ймовірний», 3. «Можливий», 4. «Віддалений» або 5. «Без достовірного зв'язку», відповідно до Критеріїв причинно-наслідкового зв'язку несприятливих явищ. Небажані явища, оцінені як 1-4, розглядались як пов'язані з досліджуваним препаратом.
18. Статистичні методи	(1) Фармакокінетичний аналіз 1) Часовий курс концентрації фавіпіравіру та M1 у плазмі Показано часовий хід концентрації фавіпіравіру та M1 у плазмі крові. 2) Розрахунок значень RP 3) Взаємозв'язок між значеннями RP та концентрацією фавіпіравіру в плазмі продемонстровано на діаграмі розсіювання значень RP, розрахованих з b), та мінімальних значень на 3-й день. (2) Аналіз ефективності 1) Час до полегшення симптомів а) Для часу до полегшення первинних симптомів (кашель, біль у горлі, головний біль, закладеність носа, відчуття лихоманки та болі в тілі) розраховували медіану та 95% довірчий інтервал. б) Час до зменшення всіх симптомів (кашель, біль у горлі, головний біль, закладеність носа, гарячка, біль у тілі, втома, біль у шиї, безсоння та втрата апетиту) аналізували за тим же методом, що і а). 2) Час до афебрильного стану Розраховували медіану та 95% довірчий інтервал часу до афебрильного стану. 3) Час до полегшення всіх симптомів Розраховували медіану та 95% довірчий інтервал часу до кожного полегшення симптомів. 4) Вірусні титри у мазках з носа Були розраховані титр вірусу в кожній точці вимірювання та зведена статистика величини зміни від значень під час лікування. 5) Вторинні інфекції дихальної системи

	Розраховували частоту виникнення вторинних інфекцій дихальної системи від початку лікування досліджуваним препаратом до ранку 15-го дня. (3) Безпека 1) Побічні ефекти Дотримуючись MedDRA / J Ver.12.1, побічні явища, описані дослідником, були інтерпретовані та підсумовано частоту побічних явищ. 2) Лабораторні характеристики а) Підсумкова статистика була розрахована для кожного періоду. б) Часовий курс був представлений графічно. в) Дані, що описують зміни лабораторних показників від початку лікування досліджуваним препаратом до 3 та 8 дня, була представлена в таблиці.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Пацієнти з інфекцією вірусу грипу у віці від 20 до 74 років
20. Результати ефективності	(1) Як для фавіпіравіру, так і для M1, концентрація в плазмі крові у пацієнтів, які брали участь у цьому клінічному дослідженні, знаходилась майже у межах діапазону концентрацій лікарських препаратів у плазмі крові у досліджень JP111, проведених на здорових дорослих суб'єктах. На 15 день, у здорових дорослих пацієнтів, і фавіпіравір, і M1 не виявлялись у плазмі жодного пацієнта. Крім того, не спостерігалося змін у плазмі фавіпіравіру або концентрації M1, які могли бути спричинені супутніми препаратами. (2) Значення RP вважали пов'язаними із співвідношенням пікових значень концентрації лікарського засобу у плазмі крові (M1 / фавіпіравір). У пацієнтів, які показали низькі значення RP, метаболізм фавіпіравіру до M1 виявився низьким. Суттєвої залежності між значеннями RP та співвідношенням мінімальних значень концентрації лікарського засобу у плазмі крові (M1 / фавіпіравір) на 3 день не спостерігалось. (3) Суттєвого взаємозв'язку між фоновими факторами та мінімальними значеннями концентрації фавіпіравіру в плазмі крові на 3-й день не спостерігалось. Однак для M1 у пацієнтів з нижчою масою тіла, IMT та значеннями CLcr, виявлено вищі мінімальні значення концентрації M1 у плазмі крові на 3-й день. У пацієнта з найнижчою масою тіла та значенням IMT часові концентрації фавіпіравіру або M1 у плазмі не суттєво відрізнялись від інших пацієнтів. Крім того, у пацієнта, який показав найнижче значення CLcr, часовий хід концентрації фавіпіравіру в плазмі не суттєво відрізнявся від інших пацієнтів. У цього пацієнта концентрація M1 у плазмі крові була дещо вищою порівняно з іншими пацієнтами, вона знаходились біля мінімальних значень на тесті 3-го дня та 8-го дня, проте різниця була незначною. (4) Середній час до зникнення первинних симптомів (95% довірчий інтервал) та середній час до послаблення симптомів (95% довірчий інтервал) були майже однаковими, 48,5 години (20,3-89,1 години) та

	48,5 години (20,8-89,1 годин) відповідно. Середній час до афебрильного стану (95% довірчий інтервал) становив 45,6 години (37,5-68,2 години). Середнє ± стандартне відхилення титрів вірусу становило 5,49 ± 1,52 на початковому рівні (при включенні в дослідження), 2,79 ± 2,14 на 2-й день, 0,41 ± 0,84 на 3-й день і 0,00 ± 0,00 log10TCID50 на 8-й день і зменшилось до межі виявлення після 3 дня (менше 1,5). Рівень виживання вірусу знизився на 3 день і зник після 4 дня у всіх пацієнтів. Тип вірусу грипу, який був виділений у пацієнтів у цьому клінічному дослідженні, був новий вірус грипу типу А (H1N1). Тому вважалося, що фавіпіравір ефективний проти нового вірусу грипу А (H1N1).
21. Результати безпеки	(1) Серйозних побічних явищ, включаючи летальні випадки та інших значущих побічних явищ, не спостерігалося. Частота побічних явищ становила 25,0% (4/16 пацієнтів, 5 випадків). Частота побічних явищ, причинно-наслідковий зв'язок яких з досліджуваним препаратом не можна виключати, становила 18,8% (3/16 пацієнтів, 4 випадки), у тому числі в одного пацієнта збільшився рівень гіперурикемії та рівень сечової кислоти в крові, а також у двох випадках у одного пацієнта збільшилася концентрація аланінамінотрансферази та амінотрансферази аспарагінової кислоти. Усі побічні ефекти, що спостерігалися, були легкими за перебігом. (2) Суттєвого зміщення значень гормональних показників не спостерігалося. (3) Не було виявлено взаємозв'язку між мінімальними значеннями концентрації фавіпіравіру в плазмі крові або M1 на день 3 та наявністю або відсутністю побічних явищ. На відміну від цього, пікові значення концентрації фавіпіравіру у плазмі крові на 1-й день вважалися пов'язаними із величиною зміни рівня сечової кислоти в крові. Тенденція показала, що чим вищі пікові значення концентрації лікарського засобу в плазмі крові на 1-й день, тим більший рівень змін сечової кислоти у крові. Така сама тенденція спостерігалася у взаємозв'язку між мінімальними значеннями концентрації фавіпіравіру в плазмі крові на 3-й день та величиною зміни рівня сечової кислоти в крові. (4) Значних клінічних відхилень у показниках життєво важливих функцій та показників ЕКГ не спостерігалося. (5) Підвищення рівня сечової кислоти в крові спостерігалось у пацієнта, який показав найменше значення CLcr, однак ніяких побічних явищ не спостерігалося у пацієнта, який мав найменшу масу тіла та найменше значення ІМТ.
22. Висновок (заключення)	Як для фавіпіравіру, так і для M1, концентрації препаратів у плазмі крові у хворих на вірус грипу в цьому клінічному дослідженні, знаходились у межах майже таких самих результатів, що визначалися у окремих суб'єктів у групі 1 дослідження JP111, в якому брали участь здорові дорослі. Незважаючи на те, що це клінічне дослідження проводилось навіть із вищою дозою, ніж зазначені дози у групі дослідження JP205 з високими дозами (600 мг двічі на день протягом одного дня, потім 600 мг один раз на день протягом 4 днів), частота побічних ефектів становила 25,0% (4 / 16 пацієнтів, 5 випадків), що не перевищувало

	частоти побічних явищ з групи попереднього дослідження 40,0% (22/55 пацієнтів, 34 випадків). Крім того, частота побічних явищ у цьому клінічному дослідженні не була вищою, ніж у здорових дорослих у групі 1 дослідження JP111 (66,7% [4/6 пацієнтів, 4 випадки]). Клінічно значущих відхилень у клініко - лабораторних показниках, показниках життєво важливих функцій та гормональних дослідженнях не спостерігалося, отже, було зроблено висновок, що фармакокінетика та безпека фавіпіравіру у дозах, зазначених у цьому клінічному дослідженні, були підтверджені.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

Підпис	/Підпис/
Дата	25.10.2020
Повне ім'я та посада	Др. Шифа Фархан Шайх МББС, МД (Dr. Shifa Farhan Shaikh MBBS, MD) Ведучий спеціаліст медичного та регуляторного департаменту (Lead – Medico Regulatory Affairs)

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

м. Київ * Україна * "ДР. РЕДДІ'С ЛАБОРАТОРІС ЛІМІТЕД" Ідентифікаційний код