

5.08.21

Doga nu 4

62

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	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> 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	T705aJP101 Phase I, Ascending Single Oral Dose Study to Evaluate the Tolerability and Pharmacokinetics of T-705a in Healthy Volunteers
6. Phase of clinical trial	Phase I,
7. Clinical trial was held	Sekino Hospital 3-28-3 Ikebukuro, Toshima-ku, Tokyo, 171-0014 Japan From 24 January 2007 to 3 April 2007
8. Countries where the clinical trial was held	Japan
9. Number of subjects	48
10. Objective and secondary goals of the clinical trial	The primary objective of this study was to evaluate the safety and tolerability of T-705a given as a single oral dose in a rising dose cohort regimen in healthy male volunteers. The secondary objective of this study was to gain information about the pharmacokinetics of orally administered T-705a.
11. Clinical trial design	Randomized, double-blind, placebo controlled, ascending single oral dose study
12. Main entry criteria	a) Subjects between the ages of 20 and 39 years as of the date of informed consent;


	b) Subjects weighing at least 58 kg, with a Body Mass Index (BMI) of between 18.5 to 30 kg/m ² .
13. Studied drug, posology, strength	<p>The test products were T-705a 30 mg capsule (Batch no. 299I1106) and T-705a 100 mg capsule (Batch No. 241I1106).</p> <p>Subjects randomized to T-705 Group 1 (30 mg) received a single oral dose of 1 x 30 mg. T-705a capsule taken with 240 mL of water within 60 seconds.</p> <p>Subjects randomized to T-705 Group 2 (90 mg) received a single oral dose of 3 x 30 mg. T-705a capsules taken with 240 mL of water within 60 seconds.</p> <p>Subjects randomized to T-705 Group 3 (200 mg) received a single oral dose of 2 x 100 mg. T-705a capsules taken with 240 mL of water within 60 seconds.</p> <p>Subjects randomized to T-705 Group 4 (400 mg) received a single oral dose of 4 x 100 mg. T-705a capsules taken with 240 mL of water within 60 seconds.</p> <p>Subjects randomized to T-705 Group 5 (800 mg) received a single oral dose of 8 x 100 mg. T-705a capsules taken with 240 mL of water within 60 seconds.</p> <p>Subjects randomized to T-705 Group 6 (1600 mg) received a single oral dose of 16 x 100 mg. T-705a capsules taken with 240 mL of water within 60 seconds.</p>
14. Comparator, dosage, posology, strength	The reference products were matching placebo T-705a capsule [placebo #4] (Batch No. 300I1106) and T-705a capsule [placebo #1]
15. Concomitant therapy	No concomitant medication (including over-the-counter and Chinese herbal medicine) will be used by the subject between the administration of the study drug and the completion of Day 6 testing.
16. Efficacy Endpoints	<p>Pharmacokinetics: PK sampling for plasma T-705 and its metabolite (T-705M1) was performed at the following time-points: Pre-dose (0 hour) and 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 36, and 48 hours post-dose. PK parameters AUC_{0-t}, AUC_{inf}, AUCR, C_{max}, T_{max}, CL/F (T-705 only), V_d/F (T-705 only), K_{el}, T_{1/2}, AUMC, and MRT were calculated from the overall (48 hours) plasma concentration-versus-time profiles by non-compartmental methods using WinNonlin® Pro Version 5.01 and SAS® Version 8.2. Additionally, the ln-transformed PK parameters C_{max}, AUC_{0-t}, and AUC_{inf} were presented for T-705 and its metabolite. In addition, % of dose excreted in urine was calculated for T-705 following each T-705 dose. Moreover, % of dose excreted was calculated for the T-705M1 metabolite following each T-705 dose based on its molecular weight.</p>
17. Safety Endpoints	<p>Safety: Safety was determined by evaluating adverse events (AEs), clinical laboratory values (serum chemistry, hematology, and urinalysis), vital sign measurements, electrocardiograms (ECGs), physical examination findings, nails and palms discoloration assessment/photographs. All AEs occurring after administration of study drugs were recorded. Each event reported was graded in accordance with the CTCAE v3.0 and ranked on a 3-point severity scale (mild, moderate, or severe). The severity scale was as follows:</p>

	<table border="1"> <thead> <tr> <th>severity</th> <th>criteria</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 mild</td> <td>The adverse event is easily tolerated and does not interfere with daily activity.</td> </tr> <tr> <td>2 moderate</td> <td>The adverse event interferes with daily activity, but the subject is still able to function.</td> </tr> <tr> <td>3 severe</td> <td>The adverse event is incapacitating and requires medical intervention.</td> </tr> </tbody> </table> <p>The Investigator reviewed each event and assessed its relationship to drug treatment (unrelated, remote, possible, probable or definite). The relationship to drug was as follows:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>relationship to drug</th> <th>criteria</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 definite</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> distinct temporal relationship with drug treatment known reaction to agent or chemical group, or predicted by known pharmacology event cannot be explained by patient's clinical state or other factors </td> </tr> <tr> <td>2 probable</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> reasonable temporal relationship with drug treatment likely to be known reaction to agent or chemical group, or predicted by known pharmacology event cannot easily be explained by patient's clinical state or other factors. </td> </tr> <tr> <td>3 possible</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> reasonable temporal relationship with drug treatment event could be explained by patient's clinical state or other factors. </td> </tr> <tr> <td>4 remote</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> poor temporal relationship with drug treatment event easily explained by patient's clinical state or other factors </td> </tr> <tr> <td>5 unrelated</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> event occurring before dosing event or intercurrent illness due wholly to factors other than drug treatment </td> </tr> </tbody> </table>	severity	criteria	1 mild	The adverse event is easily tolerated and does not interfere with daily activity.	2 moderate	The adverse event interferes with daily activity, but the subject is still able to function.	3 severe	The adverse event is incapacitating and requires medical intervention.	relationship to drug	criteria	1 definite	<ul style="list-style-type: none"> distinct temporal relationship with drug treatment known reaction to agent or chemical group, or predicted by known pharmacology event cannot be explained by patient's clinical state or other factors 	2 probable	<ul style="list-style-type: none"> reasonable temporal relationship with drug treatment likely to be known reaction to agent or chemical group, or predicted by known pharmacology event cannot easily be explained by patient's clinical state or other factors. 	3 possible	<ul style="list-style-type: none"> reasonable temporal relationship with drug treatment event could be explained by patient's clinical state or other factors. 	4 remote	<ul style="list-style-type: none"> poor temporal relationship with drug treatment event easily explained by patient's clinical state or other factors 	5 unrelated	<ul style="list-style-type: none"> event occurring before dosing event or intercurrent illness due wholly to factors other than drug treatment
severity	criteria																				
1 mild	The adverse event is easily tolerated and does not interfere with daily activity.																				
2 moderate	The adverse event interferes with daily activity, but the subject is still able to function.																				
3 severe	The adverse event is incapacitating and requires medical intervention.																				
relationship to drug	criteria																				
1 definite	<ul style="list-style-type: none"> distinct temporal relationship with drug treatment known reaction to agent or chemical group, or predicted by known pharmacology event cannot be explained by patient's clinical state or other factors 																				
2 probable	<ul style="list-style-type: none"> reasonable temporal relationship with drug treatment likely to be known reaction to agent or chemical group, or predicted by known pharmacology event cannot easily be explained by patient's clinical state or other factors. 																				
3 possible	<ul style="list-style-type: none"> reasonable temporal relationship with drug treatment event could be explained by patient's clinical state or other factors. 																				
4 remote	<ul style="list-style-type: none"> poor temporal relationship with drug treatment event easily explained by patient's clinical state or other factors 																				
5 unrelated	<ul style="list-style-type: none"> event occurring before dosing event or intercurrent illness due wholly to factors other than drug treatment 																				
<p>18. Statistical methods</p>	<p>Pharmacokinetics: Plasma and urine concentrations and PK parameters of T-705 and its metabolite (T-705M1) were summarized by treatment group using descriptive statistics (sample size [N], arithmetic means, standard deviations [SD], standard error of the mean [SEM], coefficients of variation [CV%], minimum, maximum, and median). In addition, geometric means were calculated for AUC_{0-t}, AUC_{inf}, and C_{max}. Dose proportionality was evaluated from the single-dose data for T-705 using a linear regression model (power model). The model was used to calculate the slope and the 95% Confidence Intervals (CI) for the slope of the <i>ln</i>-transformed PK parameters AUC_{inf} and C_{max}. Dose proportionality was to be concluded if the 95% CI included the value of 1. The plots of AUC_{inf} and C_{max} versus the dose will be also shown in figures. Additionally, AUC_{inf} and C_{max} adjusted for body weight will also be used to examine dose proportionality.</p> <p>Safety: Frequency of AEs was summarized using the Medical Dictionary for Regulatory Activities / Japanese (MedDRA/J®) Version 9.1 preferred terms and system organ classes. All other quantitative safety measurements were tabulated and summarized (with descriptive statistics) for all subjects by treatment group at each time-point and as a change from baseline. Placebo subjects were pooled as a treatment group.</p>																				
<p>19. Demographics of the studied population (gender, age, race as well)</p>	<p>Of the 48 subjects participating in the study, all 48 were male. The mean age for all subjects enrolled was 24.4±4.3 years and ranged from 20-38 years. The mean weight was 66.4±7.9 kg and ranged from 57.0– 86.0 kg. The mean height was 171.3±5.5 cm in the range of range 160.3–181.6 cm. The body mass index (BMI) ranged from 18.6 to 28.3 kg/m² with mean BMI of 22.6±2.4 kg/m². There were no significant differences between each Group.</p>																				

20. Efficacy Results	<p>Pharmacokinetic Results:</p> <p>Mean plasma concentrations for both T-705 and its metabolite, at all doses, peaked from 0.5 to 1 hour post-dose and was almost eliminated from the body between 12 and 48 hours. Plasma concentrations and the elimination time varied only slightly depending on the dose used.</p> <p>The pharmacokinetic parameters of T-705 following oral administration of 30 through 1600 mg doses are presented in the following table. C_{max} increased approximately proportional to dose. AUC, however, increased proportionately up to 400 mg T-705 dose and then the increase was somewhat more than proportional to dose. Mean CL/F values ranged 2.98-11.80 L/hr; CL/F values decreased from 10.26 L/hr at 400 mg to 2.98 L/hr at 1600 mg, but appear to be invariant with dose between 30 and 400 mg. Mean T_{1/2} values ranged 1.3-3.9 hr. Mean Vd/F values ranged 16.73-23.80 L. Mean CL_r values ranged 0.00-0.02 L/hr. Mean MRT values ranged 2.0-7.0 hr.</p> <table border="1" data-bbox="534 772 1391 1236"> <thead> <tr> <th colspan="2">Pharmacokinetic parameter</th> <th>30 mg N=6</th> <th>90 mg N=6</th> <th>200 mg N=6</th> <th>400 mg N=6</th> <th>800 mg N=6</th> <th>1600 mg N=6</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">C_{max} (µg/mL)</td> <td>Mean</td> <td>1.41</td> <td>4.11</td> <td>8.44</td> <td>16.62</td> <td>34.03</td> <td>81.08</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>0.25</td> <td>0.72</td> <td>0.93</td> <td>0.99</td> <td>7.69</td> <td>21.52</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">T_{max} (hr)</td> <td>Mean</td> <td>0.5</td> <td>0.5</td> <td>0.5</td> <td>0.5</td> <td>0.8</td> <td>0.6</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>0.1</td> <td>0.2</td> <td>0.0</td> <td>0.2</td> <td>0.2</td> <td>0.1</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">AUC_{inf} (µg·hr/mL)</td> <td>Mean</td> <td>2.61</td> <td>9.30</td> <td>19.98</td> <td>39.83</td> <td>116.73</td> <td>540.62</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>0.53</td> <td>1.17</td> <td>3.63</td> <td>6.36</td> <td>31.02</td> <td>52.66</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">AUC₀₋₄ (µg·hr/mL)</td> <td>Mean</td> <td>2.55</td> <td>9.22</td> <td>19.86</td> <td>39.57</td> <td>116.12</td> <td>540.26</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>0.54</td> <td>1.16</td> <td>3.57</td> <td>6.27</td> <td>31.19</td> <td>52.68</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">T_{1/2} (hr)</td> <td>Mean</td> <td>1.3</td> <td>1.5</td> <td>1.5</td> <td>1.6</td> <td>2.2</td> <td>3.9</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>0.1</td> <td>0.1</td> <td>0.2</td> <td>0.2</td> <td>0.3</td> <td>0.3</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Vd/F (L)</td> <td>Mean</td> <td>21.54</td> <td>21.44</td> <td>22.61</td> <td>23.80</td> <td>22.45</td> <td>16.73</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>1.93</td> <td>2.86</td> <td>3.04</td> <td>3.15</td> <td>3.00</td> <td>1.55</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">CL/F (L/hr)</td> <td>Mean</td> <td>11.80</td> <td>9.81</td> <td>10.35</td> <td>10.26</td> <td>7.31</td> <td>2.98</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>1.92</td> <td>1.28</td> <td>2.24</td> <td>1.63</td> <td>2.17</td> <td>0.30</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">MRT (hr)</td> <td>Mean</td> <td>2.0</td> <td>2.3</td> <td>2.4</td> <td>2.5</td> <td>3.5</td> <td>7.0</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>0.3</td> <td>0.2</td> <td>0.3</td> <td>0.3</td> <td>0.7</td> <td>0.7</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">UR (%)</td> <td>Mean</td> <td>0.0</td> <td>0.2</td> <td>0.3</td> <td>0.2</td> <td>0.3</td> <td>0.5</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>0.0</td> <td>0.2</td> <td>0.1</td> <td>0.1</td> <td>0.0</td> <td>0.1</td> </tr> </tbody> </table> <p>T-705 was seldom excreted into urine. The cumulative urinary excretion rate by 48 hours of T-705 were less than 1.0% Orally administrated T-705a was mainly excreted as T-705M1 and ranged 77.3-94.8% in urine.</p>	Pharmacokinetic parameter		30 mg N=6	90 mg N=6	200 mg N=6	400 mg N=6	800 mg N=6	1600 mg N=6	C _{max} (µg/mL)	Mean	1.41	4.11	8.44	16.62	34.03	81.08	SD	0.25	0.72	0.93	0.99	7.69	21.52	T _{max} (hr)	Mean	0.5	0.5	0.5	0.5	0.8	0.6	SD	0.1	0.2	0.0	0.2	0.2	0.1	AUC _{inf} (µg·hr/mL)	Mean	2.61	9.30	19.98	39.83	116.73	540.62	SD	0.53	1.17	3.63	6.36	31.02	52.66	AUC ₀₋₄ (µg·hr/mL)	Mean	2.55	9.22	19.86	39.57	116.12	540.26	SD	0.54	1.16	3.57	6.27	31.19	52.68	T _{1/2} (hr)	Mean	1.3	1.5	1.5	1.6	2.2	3.9	SD	0.1	0.1	0.2	0.2	0.3	0.3	Vd/F (L)	Mean	21.54	21.44	22.61	23.80	22.45	16.73	SD	1.93	2.86	3.04	3.15	3.00	1.55	CL/F (L/hr)	Mean	11.80	9.81	10.35	10.26	7.31	2.98	SD	1.92	1.28	2.24	1.63	2.17	0.30	MRT (hr)	Mean	2.0	2.3	2.4	2.5	3.5	7.0	SD	0.3	0.2	0.3	0.3	0.7	0.7	UR (%)	Mean	0.0	0.2	0.3	0.2	0.3	0.5	SD	0.0	0.2	0.1	0.1	0.0	0.1
Pharmacokinetic parameter		30 mg N=6	90 mg N=6	200 mg N=6	400 mg N=6	800 mg N=6	1600 mg N=6																																																																																																																																									
C _{max} (µg/mL)	Mean	1.41	4.11	8.44	16.62	34.03	81.08																																																																																																																																									
	SD	0.25	0.72	0.93	0.99	7.69	21.52																																																																																																																																									
T _{max} (hr)	Mean	0.5	0.5	0.5	0.5	0.8	0.6																																																																																																																																									
	SD	0.1	0.2	0.0	0.2	0.2	0.1																																																																																																																																									
AUC _{inf} (µg·hr/mL)	Mean	2.61	9.30	19.98	39.83	116.73	540.62																																																																																																																																									
	SD	0.53	1.17	3.63	6.36	31.02	52.66																																																																																																																																									
AUC ₀₋₄ (µg·hr/mL)	Mean	2.55	9.22	19.86	39.57	116.12	540.26																																																																																																																																									
	SD	0.54	1.16	3.57	6.27	31.19	52.68																																																																																																																																									
T _{1/2} (hr)	Mean	1.3	1.5	1.5	1.6	2.2	3.9																																																																																																																																									
	SD	0.1	0.1	0.2	0.2	0.3	0.3																																																																																																																																									
Vd/F (L)	Mean	21.54	21.44	22.61	23.80	22.45	16.73																																																																																																																																									
	SD	1.93	2.86	3.04	3.15	3.00	1.55																																																																																																																																									
CL/F (L/hr)	Mean	11.80	9.81	10.35	10.26	7.31	2.98																																																																																																																																									
	SD	1.92	1.28	2.24	1.63	2.17	0.30																																																																																																																																									
MRT (hr)	Mean	2.0	2.3	2.4	2.5	3.5	7.0																																																																																																																																									
	SD	0.3	0.2	0.3	0.3	0.7	0.7																																																																																																																																									
UR (%)	Mean	0.0	0.2	0.3	0.2	0.3	0.5																																																																																																																																									
	SD	0.0	0.2	0.1	0.1	0.0	0.1																																																																																																																																									
21. Safety Results	<p>Safety Results:</p> <p>There were no serious adverse events, deaths or discontinuations in this study. Treatment emergent clinical adverse events were reported in a total of 7 of 48 (14.6%) subjects; Thirteen cases of adverse events were reported by the 7 subjects. The relationship to the study drug was attributed as mild. Following is a list of events in each of the dose groups:</p> <p><u>T-705a 30mg Group: 1 subject, 2 events</u> (increase in Alanine aminotransferase, and Aspartate aminotransferase)</p> <p><u>T-705a 200mg Group: 1 subject, 2 events</u> (increase in Blood creatine phosphokinase and Aspartate aminotransferase)</p> <p><u>T-705a 800mg Group: 2 subjects, 3 events</u> (Pharyngolaryngeal pain, increase in Blood triglycerides and C-reactive protein)</p> <p><u>T-705a 1600 mg Group: 1 subject, 4 events</u> (Cough, Pyrexia, increase in Monocyte count increased and C-reactive protein levels)</p>																																																																																																																																															

	<p>Placebo Group: 2 subjects, 2 events (Nausea, and Increase in blood potassium levels) The vital signs measurements were within limits at all doses tested. There were no clinically significant changes in ECG, including QTc from baseline or PR interval, vital signs, physical examinations or nails and palms discoloration assessments.</p>
22. Conclusions	<p>No serious adverse events were observed (including clinical laboratory tests, vital signs or physical examinations);</p> <ul style="list-style-type: none"> • T-705a did not produce any clinically significant effect on ECG (including QTc) or vital signs; • T-705 was absorbed and eliminated rapidly with a mean time to reach Cmax less than 1 hour and T1/2 ranged from 1.3 to 3.9 hours; • The pharmacokinetics of T-705 support twice or three times daily dosing regimen; • Metabolite T-705M1 exhibited a similar profile to that of T-705 in plasma; • The systemic exposure to oral T-705a increased in a ratio that was similar to the dose increment within the range of 30-400 mg; • Most of the urinary excretions were metabolite T-705M1.

Applicant (Marketing Authorization holder)

Signature	
Date	27 May 2021
Full name with Position	<p>Dr. Shifa Farhan Shaikh, MBBS, MD. Lead - Medico regulatory affairs</p>

Копія вірна



Розробка Представництва
Августинів І.І.

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	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, вказати причини
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	T705aJP101 Фаза I, Дослідження наростаючої одноразової пероральної дози для оцінки переносимості та фармакокінетики T-705a у здорових добровольців
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I,
7. Період проведення клінічного випробування	Sekino Hospital 3-28-3 Ikebukuro, Toshima-ku, Tokyo, 171-0014 Japan 3 24 січня 2007 року по 3 квітня 2007 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Японія

9. Кількість досліджуваних	48
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою цього дослідження була оцінка безпеки та переносимості Т-705а, що застосовували у вигляді одноразової пероральної дози у когортному режимі підвищення дози у здорових добровольців чоловічої статі. Вторинною метою цього дослідження було отримання інформації про фармакокінетику перорально введеного Т-705а.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, подвійно сліпе, плацебо контрольоване, висхідне дослідження одноразової дози
12. Основні критерії включення	а) Суб'єкти у віці від 20 до 39 років на момент підписання інформованої згоди; б) Суб'єкти вагою не менше 58 кг, з індексом маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 30 кг/м ² .
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Випробовуваними продуктами були капсули Т-705а 30 мг (партія №299ІІ106) та капсули Т-705а 100 мг (партія №241ІІ106). Суб'єкти, рандомізовані до групи 1 Т-705 (30 мг), отримували разову пероральну дозу 1 x 30 мг. Капсули Т-705а застосовувались з 240 мл води протягом 60 секунд. Суб'єкти, рандомізовані до групи 2 Т-705 (90 мг), отримували разову пероральну дозу 3 x 30 мг. Капсули Т-705а застосовувались із 240 мл води протягом 60 секунд. Суб'єкти, рандомізовані до групи 3 Т-705 (200 мг), отримували разову пероральну дозу 2 x 100 мг. Капсули Т-705а застосовувались із 240 мл води протягом 60 секунд. Суб'єкти, рандомізовані до групи 4 Т-705 (400 мг), отримували разову пероральну дозу 4 x 100 мг. Капсули Т-705а застосовувались із 240 мл води протягом 60 секунд. Суб'єкти, рандомізовані до групи 5 Т-705 (800 мг), отримували разову пероральну дозу 8 x 100 мг. Капсули Т-705а застосовувались із 240 мл води протягом 60 секунд. Суб'єкти, рандомізовані до групи 6 Т-705 (1600 мг), отримували разову пероральну дозу 16 x 100 мг. Капсули Т-705а застосовувались із 240 мл води протягом 60 секунд.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Референтні продукти були відповідні капсули плацебо Т-705а [плацебо №4] (партія № 300ІІ106) та капсули Т-705а [плацебо №1]
15. Супутня терапія	Суб'єкт не застосовуватиме жодних супутніх лікарських препаратів (включаючи безрецептурні та китайські рослинні препарати) у період між прийомом досліджуваного препарату до завершення дослідження та 6-го дня після завершення.
16. Критерії оцінки ефективності	Фармакокінетика: Показники ФК для плазми Т-705 та його метаболіту (Т-705М1) проводили в такі часові точки: попередня доза (0 год) та 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 36 та 48 годин після введення дози. Параметри ФК AUC _{0-t} , AUC _{inf} , AUCR, C _{max} , T _{max} , CL/F (тільки Т-705), Vd/F (тільки Т-705), Kel, T _{1/2} , AUMC та MRT були розраховані із загальної (48 годин) концентрації в плазмі крові в

	<p>залежності від часу, некомpartmentним методам з використанням WinNonlin® Pro версії 5.01 та SAS® версії 8.2. Крім того, l-трансформовані параметри ФК C_{max}, AUC_{0-t} та AUC_{inf} були представлені для Т-705 та його метаболіту. Крім того, розраховували % дози, що виділяється із сечею, для Т-705 після кожної дози Т-705. Більше того розраховували % виділеної дози для метаболіту Т-705М1 після кожної дози Т-705 на основі його молекулярної маси.</p>																				
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Безпека: Безпека визначалася шляхом оцінки побічних явищ (ПЯ), клініко-лабораторних показників (біохімічного аналізу крові, гематологічних показників та аналізу сечі), вимірювання життєво важливих показників, електрокардіограми (ЕКГ), результатів фізикального обстеження, оцінки / фотодокументація кольору нігтів і долонь. Були зареєстровані всі (ПЯ), що виникали після введення досліджуваного препарату. Кожне побічне явище, про яке повідомлялось, було оцінено відповідно до СТАЕ v3.0 та класифіковано за 3-бальною шкалою тяжкості (легка, середня або важка). Шкала тяжкості була такою:</p> <table border="1" data-bbox="539 846 1406 976"> <thead> <tr> <th>severity</th> <th>criteria</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 mild</td> <td>The adverse event is easily tolerated and does not interfere with daily activity.</td> </tr> <tr> <td>2 moderate</td> <td>The adverse event interferes with daily activity, but the subject is still able to function.</td> </tr> <tr> <td>3 severe</td> <td>The adverse event is incapacitating and requires medical intervention.</td> </tr> </tbody> </table> <p>Дослідник розглядав кожен випадок та оцінював його зв'язок із лікуванням досліджуваним препаратом (не пов'язаних, віддалених, можливих, ймовірних чи визначених наслідків). Відношення до досліджуваного препарату було таким:</p> <table border="1" data-bbox="539 1128 1401 1559"> <thead> <tr> <th>relationship to drug</th> <th>criteria</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 definite</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> distinct temporal relationship with drug treatment known reaction to agent or chemical group, or predicted by known pharmacology event cannot be explained by patient's clinical state or other factors </td> </tr> <tr> <td>2 probable</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> reasonable temporal relationship with drug treatment likely to be known reaction to agent or chemical group, or predicted by known pharmacology event cannot easily be explained by patient's clinical state or other factors. </td> </tr> <tr> <td>3 possible</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> reasonable temporal relationship with drug treatment event could be explained by patient's clinical state or other factors. </td> </tr> <tr> <td>4 remote</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> poor temporal relationship with drug treatment event easily explained by patient's clinical state or other factors </td> </tr> <tr> <td>5 unrelated</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> event occurring before dosing event or intercurrent illness due wholly to factors other than drug treatment </td> </tr> </tbody> </table>	severity	criteria	1 mild	The adverse event is easily tolerated and does not interfere with daily activity.	2 moderate	The adverse event interferes with daily activity, but the subject is still able to function.	3 severe	The adverse event is incapacitating and requires medical intervention.	relationship to drug	criteria	1 definite	<ul style="list-style-type: none"> distinct temporal relationship with drug treatment known reaction to agent or chemical group, or predicted by known pharmacology event cannot be explained by patient's clinical state or other factors 	2 probable	<ul style="list-style-type: none"> reasonable temporal relationship with drug treatment likely to be known reaction to agent or chemical group, or predicted by known pharmacology event cannot easily be explained by patient's clinical state or other factors. 	3 possible	<ul style="list-style-type: none"> reasonable temporal relationship with drug treatment event could be explained by patient's clinical state or other factors. 	4 remote	<ul style="list-style-type: none"> poor temporal relationship with drug treatment event easily explained by patient's clinical state or other factors 	5 unrelated	<ul style="list-style-type: none"> event occurring before dosing event or intercurrent illness due wholly to factors other than drug treatment
severity	criteria																				
1 mild	The adverse event is easily tolerated and does not interfere with daily activity.																				
2 moderate	The adverse event interferes with daily activity, but the subject is still able to function.																				
3 severe	The adverse event is incapacitating and requires medical intervention.																				
relationship to drug	criteria																				
1 definite	<ul style="list-style-type: none"> distinct temporal relationship with drug treatment known reaction to agent or chemical group, or predicted by known pharmacology event cannot be explained by patient's clinical state or other factors 																				
2 probable	<ul style="list-style-type: none"> reasonable temporal relationship with drug treatment likely to be known reaction to agent or chemical group, or predicted by known pharmacology event cannot easily be explained by patient's clinical state or other factors. 																				
3 possible	<ul style="list-style-type: none"> reasonable temporal relationship with drug treatment event could be explained by patient's clinical state or other factors. 																				
4 remote	<ul style="list-style-type: none"> poor temporal relationship with drug treatment event easily explained by patient's clinical state or other factors 																				
5 unrelated	<ul style="list-style-type: none"> event occurring before dosing event or intercurrent illness due wholly to factors other than drug treatment 																				
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Фармакокінетика: Концентрації в плазмі та в сечі та фармакокінетичні параметри Т-705 та його метаболіту (Т-705М1) були зведені за групою лікування за допомогою описової статистики (розмір вибірки [N], середні арифметичні значення, стандартні відхилення [SD], стандартна похибка середнього значення [SEM], коефіцієнти варіації [CV%], мінімум, максимум та медіана). Крім того, були розраховані геометричні середні значення для AUC_{0-t}, AUC_{inf} та C_{max}. Пропорційність дози оцінювали на основі даних про одну дозу для Т-705 за допомогою моделі лінійної регресії (модель потужності). Модель була використана для розрахунку відхилення та 95% довірчих</p>																				

	<p>інтервалів (CI) для відхилення ln-трансформованих параметрів ФК AUC_{inf} та C_{max}. Про пропорційність дози слід було зробити висновок, якщо 95% ДІ включав значення 1. Графіки AUC_{inf} та C_{max}, щодо дози також будуть показані на рисунках. Крім того, AUC_{inf} та C_{max}, скориговані на масу тіла, також будуть використовуватися для вивчення пропорційності дози.</p> <p>Безпека: Частота побічних явищ була узагальнена за допомогою Медичного словника з регуляторної діяльності / японською (MedDRA / J®) Версії 9.1, кращі терміни та системно-органні класи. Усі інші кількісні вимірювання безпеки були зведені та узагальнені (з описовою статистикою) для всіх суб'єктів за групами лікування у кожний момент часу та зі змінами від вихідного рівня. Суб'єкти плацебо були об'єднані як група лікування.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>З 48 суб'єктів, які брали участь у дослідженні, усі 48 були чоловіками. Середній вік для всіх включених суб'єктів становив $24,4 \pm 4,3$ роки і коливався від 20-38 років. Середня вага становила $66,4 \pm 7,9$ кг і коливалась від 57,0 до 86,0 кг. Середній зріст становив $171,3 \pm 5,5$ см у діапазоні 160,3–181,6 см. Індекс маси тіла (ІМТ) коливався від 18,6 до 28,3 кг / м² із середнім ІМТ $22,6 \pm 2,4$ кг / м². Між кожною групою не було суттєвих відмінностей.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Фармакокінетичні результати: Середні концентрації Т-705 і його метаболіту в плазмі крові при всіх дозуваннях досягали максимуму через 0,5 до 1 години після введення дози і майже виводився з організму між 12 та 48 годинами. Концентрація в плазмі крові та час виведення незначно варіювали, не залежно від введеної дози.</p> <p>Фармакокінетичні параметри Т-705 після перорального прийому доз від 30 до 1600 мг представлені в наступній таблиці. C_{max} збільшувалося приблизно пропорційно дозі. Однак АUC збільшувався пропорційно до 400 мг дози Т-705, а потім збільшення було дещо більше, ніж пропорційно дозі. Середні значення CL/F становили 2,98-11.80 л/год; Значення CL/F зменшились з 10,26 л/год при 400 мг, до 2,98 л/год при 1600 мг, але, залишалось незмінним щодо дози від 30 до 400 мг. Середні значення $T_{1/2}$ становили 1,3-3,9 год. Середні значення Vd / F коливались 16,73-23,80 л. Середні значення CLr коливались 0,00-0,02 л/год.</p>

Середні значення MRT коливались 2,0-7,0 год.

Pharmacokinetic parameter		30 mg N=6	90 mg N=6	200 mg N=6	400 mg N=6	800 mg N=6	1600 mg N=6
C _{max} (µg/mL)	Mean	1.41	4.11	8.44	16.62	34.03	81.08
	SD	0.25	0.72	0.93	0.99	7.69	21.52
T _{max} (hr)	Mean	0.5	0.5	0.5	0.5	0.8	0.6
	SD	0.1	0.2	0.0	0.2	0.2	0.1
AUC ₀₋₄₈ (µg·hr/mL)	Mean	2.61	9.30	19.98	39.83	116.73	540.62
	SD	0.53	1.17	3.63	6.36	31.02	52.66
AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	Mean	2.55	9.22	19.86	39.57	116.12	540.26
	SD	0.54	1.16	3.57	6.27	31.19	52.68
T _{1/2} (hr)	Mean	1.3	1.5	1.5	1.6	2.2	3.9
	SD	0.1	0.1	0.2	0.2	0.3	0.3
Vd/F (L)	Mean	21.54	21.44	22.61	23.80	22.45	16.73
	SD	1.93	2.86	3.04	3.15	3.00	1.55
CL/F (L/hr)	Mean	11.80	9.81	10.35	10.26	7.31	2.98
	SD	1.92	1.38	2.24	1.63	2.17	0.30
MRT (hr)	Mean	2.0	2.3	2.4	2.5	3.5	7.0
	SD	0.3	0.2	0.3	0.3	0.7	0.7
UR (%)	Mean	0.0	0.2	0.3	0.2	0.3	0.5
	SD	0.0	0.2	0.1	0.1	0.0	0.1

T-705 рідко виводився з сечею. Кумулятивна швидкість виведення з сечею за 48 годин T-705 становила менше 1,0%. Перорально введений T-705a, з сечею в основному виводився як його метаболіт T-705M1 і становив 77,3-94,8%.

21. Результати безпеки

Результати безпеки:

У цьому дослідженні не було серйозних побічних явищ, летальних випадків або припинення лікування. Клінічні побічні ефекти, пов'язані з лікуванням, були зареєстровані у 7 із 48 (14,6%) пацієнтів; 7 пацієнтів повідомили про 13 випадків несприятливих явищ. Ці явища відносно до досліджуваного препарату були визнані як легкі.

Далі наводиться перелік випадків у кожній із груп в залежності від дози:

Група T-705a 30 мг: 1 суб'єкт, 2 випадки (збільшення рівня аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази);

Група T-705a 200 мг: 1 суб'єкт, 2 випадки (збільшення рівня креатинфосфокінази в крові та аспартатамінотрансферази);

Група T-705a 800 мг: 2 суб'єкти, 3 випадки (фаринголарингеальний біль, збільшення рівня тригліцеридів і С-реактивного білка в крові);

Група T-705a 1600 мг: 1 суб'єкт, 4 випадки X (кашель, підвищення температури тіла, збільшення кількості моноцитів і збільшення рівня С-реактивного білка в крові);

Група плацебо: 2 суб'єкти, 2 випадки (нудота та підвищення рівня калію в крові).

Життєво важливі показники, при їх вимірюванні, були в межах норми для всіх досліджених доз. Клінічно значущих змін на ЕКГ не було, включаючи QTc від вихідного рівня або інтервалу PR, життєво важливих показників, змін при фізикальних оглядах або зміни кольору нігтів і долонь.

22. Висновок (заключення)

Серйозних побічних явищ не спостерігалось (включаючи дані клініко-лабораторних досліджень, життєво-важливих показників або даних фізикального обстеження);

- T-705a не спричинив жодного клінічно значущого впливу на ЕКГ (включаючи інтервал QTc) або життєво важливі показники;

	<ul style="list-style-type: none">• Т-705 швидко всмоктувався і виводився із середнім часом досягнення C_{max} менше ніж 1 години, а $T_{1/2}$ становив від 1,3 до 3,9 години;• Фармакокінетика Т-705 підтримується режимом дозування двічі або тричі на день;• Метаболіт Т-705М1 виявляв подібний профіль до Т-705 у плазмі;• Системний вплив перорального препарату Т-705а збільшувався, так само як при збільшенні дози в межах 30-400 мг;• Із сечею в основному виводився метаболіт Т-705М1.
--	--

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

Підпис	<u>/Підпис/</u>
Дата	27.05.2021
Повне ім'я та посада	Др. Шифа Фархан Шайх МББС, МД (Dr. Shifa Farhan Shaikh MBBS, MD) Ведучий спеціаліст медичного та регуляторної департаменту (Lead – Medico Regulatory Affairs)



Рогова Представництво
Куценко І.В.

15.03

Dugason 3

112

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	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> 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	T705aJP102 Preliminary Study for Food-effect on the Pharmacokinetics of T-705a in Healthy Volunteers
6. Phase of clinical trial	Phase I,
7. Clinical trial was held	Sekino Clinical Pharmacology Clinic 3-28-3 Ikebukuro, Toshima-ku, Tokyo, 171-0014 Japan From April 10, 2007 to May 16, 2007
8. Countries where the clinical trial was held	Japan
9. Number of subjects	12
10. Objective and secondary goals of the clinical trial	To investigate the food-effect on the pharmacokinetics of T-705a in healthy adult males taking a single oral dose of 400 mg of T-705a under fasting conditions and after a meal.
11. Clinical trial design	2-period, 2-treatment, randomized, crossover study

12. Main entry criteria	a) Volunteers aged between 20 and 39 years (inclusive) on the day of consent. b) Volunteers with a BMI of between 18.5 and 30, and with a body weight of 58 kg or more.								
13. Studied drug, posology, strength	T-705a capsules [100], lot no. 24111006 Mode of administration: Subjects received 400 mg of T-705a orally with 240 mL of water within 60 seconds under fasting conditions or after a meal. For fasted administration, subjects received T-705a orally after fasting for at least 10 hours. For fed administration, a standard high-fat meal was consumed within 30 minutes after fasting for at least 10 hours. Subjects received T-705a orally after 30 minutes from the start of the consumption of the high-fat meal.								
14. Comparator, dosage, posology, strength	--								
15. Concomitant therapy	No concomitant medication (including over-the-counter and Chinese herbal medicine) will be used by the subject between the administration of the study drug								
16. Efficacy Endpoints	Pharmacokinetics: The food-effect was assessed by the similarities of the plasma concentrations versus time and pharmacokinetic parameters (Cmax and AUC) between fed administration and fasted administration. The 90% confidence intervals of the mean differences for log Cmax and AUC were considered in reference to the criterion (0.80 to 1.25) established in the Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products — General Considerations of the United States Food and Drug Administration (FDA).								
17. Safety Endpoints	<p>Safety: The investigators assessed the severity and causality of adverse events that occurred during the clinical study.</p> <p>Severity scale and grade scale were assessed in reference to the Criteria for Severity Scale and the NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events v.3.0 (Japanese version JCOG/JSCO).</p> <p>If an adverse event did not match any of the grades, the grade was to be assessed by referring to the Criteria for Severity Scale. “Mild,” “Moderate,” “Severe,” “Life-threatening or disabling,” and “Death related to an adverse event” corresponded to “Grade 1,” “Grade 2,” “Grade 3,” “Grade 4,” and “Grade 5,” respectively.</p> <p>Causal relationship to the test drug was assessed by referring to the Criteria for Causal Relationship to the Test Drug. Adverse events assessed as 1 to 4 were considered to be related to the test drug.</p> <table border="1" data-bbox="494 1545 1380 1680"> <thead> <tr> <th>severity</th> <th>criteria</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 mild</td> <td>The adverse event is easily tolerated and does not interfere with daily activity.</td> </tr> <tr> <td>2 moderate</td> <td>The adverse event interferes with daily activity, but the subject is still able to function.</td> </tr> <tr> <td>3 severe</td> <td>The adverse event is incapacitating and requires medical intervention.</td> </tr> </tbody> </table> <p>The Investigator reviewed each event and assessed its relationship to drug treatment (unrelated, remote, possible, probable or definite). The relationship to drug was as follows:</p>	severity	criteria	1 mild	The adverse event is easily tolerated and does not interfere with daily activity.	2 moderate	The adverse event interferes with daily activity, but the subject is still able to function.	3 severe	The adverse event is incapacitating and requires medical intervention.
severity	criteria								
1 mild	The adverse event is easily tolerated and does not interfere with daily activity.								
2 moderate	The adverse event interferes with daily activity, but the subject is still able to function.								
3 severe	The adverse event is incapacitating and requires medical intervention.								

	<p>Criteria for evaluation:</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center;">Criteria for Causal Relationship to the Test Drug</th> </tr> <tr> <th style="width: 30%;">Category</th> <th>Criteria</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1. Definitely related</td> <td>The event has a definite temporal relationship with the test drug. The event is reasonably foreseeable based on the pharmacologic actions of similar drugs or the test drug. The event cannot be explained by an active disease or other factors.</td> </tr> <tr> <td>2. Probably related</td> <td>The event has a probable temporal relationship with the test drug. The event is foreseeable based on the pharmacologic actions of similar drugs or the test drug. The event cannot be readily explained by an active disease or other factors.</td> </tr> <tr> <td>3. Possibly related</td> <td>The event has a probable temporal relationship with the test drug. The event can be explained by an active disease or other factors.</td> </tr> <tr> <td>4. Remotely related</td> <td>The event has a remote temporal relationship with the test drug. The event can be readily explained by an active disease or other factors.</td> </tr> <tr> <td>5. Unrelated</td> <td>The event is temporally unrelated with the test drug. The event is clearly attributable to a factor other than the test drug.</td> </tr> </tbody> </table>	Criteria for Causal Relationship to the Test Drug		Category	Criteria	1. Definitely related	The event has a definite temporal relationship with the test drug. The event is reasonably foreseeable based on the pharmacologic actions of similar drugs or the test drug. The event cannot be explained by an active disease or other factors.	2. Probably related	The event has a probable temporal relationship with the test drug. The event is foreseeable based on the pharmacologic actions of similar drugs or the test drug. The event cannot be readily explained by an active disease or other factors.	3. Possibly related	The event has a probable temporal relationship with the test drug. The event can be explained by an active disease or other factors.	4. Remotely related	The event has a remote temporal relationship with the test drug. The event can be readily explained by an active disease or other factors.	5. Unrelated	The event is temporally unrelated with the test drug. The event is clearly attributable to a factor other than the test drug.
Criteria for Causal Relationship to the Test Drug															
Category	Criteria														
1. Definitely related	The event has a definite temporal relationship with the test drug. The event is reasonably foreseeable based on the pharmacologic actions of similar drugs or the test drug. The event cannot be explained by an active disease or other factors.														
2. Probably related	The event has a probable temporal relationship with the test drug. The event is foreseeable based on the pharmacologic actions of similar drugs or the test drug. The event cannot be readily explained by an active disease or other factors.														
3. Possibly related	The event has a probable temporal relationship with the test drug. The event can be explained by an active disease or other factors.														
4. Remotely related	The event has a remote temporal relationship with the test drug. The event can be readily explained by an active disease or other factors.														
5. Unrelated	The event is temporally unrelated with the test drug. The event is clearly attributable to a factor other than the test drug.														
<p>18. Statistical methods</p>	<p>Statistical methods:</p> <p>(1) Pharmacokinetic analysis</p> <p>1) Plasma concentrations of T-705 and T-705M1 versus time Plasma drug concentrations versus time were presented.</p> <p>2) Calculation of pharmacokinetic parameters of T-705 and T-705M1 using a non-compartmental method The parameters of T-705 and T-705M1 listed below were calculated using a non-compartmental method. Raw Cmax and tmax values were used. Summary statistics of the pharmacokinetic parameters for fed administration and fasted administration were presented. For T-705 and T-705M1: Cmax, AUC, AUC0-t, tmax, t1/2, ke, CL/F (only T-705), MRT, and Vd/F (only T-705)</p> <p>3) Calculation of the 90% confidence intervals of the mean differences for log Cmax and AUC of T-705 between fed administration and fasted administration The 90% confidence intervals of the mean differences for log Cmax and AUC were considered in reference to the Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products — General Considerations of the FDA.</p> <p>4) Investigation of the steady state for multiple dose based on the simulation of plasma concentrations versus time of T-705 and T-705M1 A simulation of multiple doses was conducted based on the plasma concentrations versus time. The duration to reach the steady state and plasma concentrations versus time were estimated.</p> <p>(2) Safety evaluation Adverse events were coded using MedDRA/J version 9.1 and tabulated.</p>														
<p>19. Demographics of the studied population (gender, age, race as well)</p>	<p>Aged between 20 and 39 years (inclusive) on the day of consent and with a BMI of between 18.5 and 30, and with a body weight of 58 kg or more.</p>														
<p>20. Efficacy Results</p>	<p>Pharmacokinetic results:</p> <p>(1) Mean plasma concentrations of T-705 reached a maximum at 0.5 hours after the completion of the test drug administration in the fasted administration group and at 2 hours after the completion of the test drug administration in the fed administration group. Plasma concentrations in both groups were below the lower limit of quantification at 36 hours after the completion of the test</p>														

	<p>drug administration. On a semi-logarithmic scale, mean plasma concentrations of T-705 decreased in a linear fashion in both groups after 4 hours postdose. Mean plasma concentrations of T-705M1 reached a maximum at 1 hour after the completion of the test drug administration in the fasted administration group and at 3 hours after the completion of the test drug administration in the fed administration group. Plasma concentrations in both groups were below the lower limit of quantification at 36 hours after the completion of the test drug administration. On a semi-logarithmic scale, mean plasma concentrations of T-705M1 decreased in a linear fashion in both groups.</p> <p>(2) Regarding the pharmacokinetic parameters of T-705, C_{max} in the fed administration group was lower than in the fasted administration group and t_{max} in the fed administration group was longer than in the fasted administration group. Although AUC and AUC_{0-t} were slightly lower in the fed administration group, t_{1/2} and k_e were similar in both groups. The pharmacokinetic parameters of T-705M1 showed the same tendency of T-705.</p> <p>(3) The ratio [90% confidence interval] of the geometric mean of C_{max} was 0.460 [0.397 to 0.534], and C_{max} in the fed administration group was substantially lower. The ratio [90% confidence interval] of the geometric mean of AUC, however, was 0.870 [0.808 to 0.937], which falls within the range specified in the FDA Guidance on Food-effect (0.80 to 1.25).</p> <p>(4) The simulations for multiple doses of 400 mg BID and 400 mg TID for each administration group were conducted based on the pharmacokinetic parameters of T-705. In each group, C_{max} and C_{min} from the 1st day to the 7th day were uniform regardless of the daily dose or number of doses.</p>
<p>21. Safety Results</p>	<p>Safety results:</p> <p>(1) No death, serious adverse event, or other significant adverse event occurred in this clinical study. Only one adverse event, blood bilirubin increased, was reported in one subject in the fasted administration group. The event was mild in severity and assessed as remotely related to the test drug.</p> <p>(2) There were no clinically significant findings in vital signs, 12-lead ECG, or clinical findings during the study period.</p>
<p>22. Conclusions</p>	<p>Although C_{max} in the fed administration group was substantially lower than that in the fasted administration group, AUC was slightly lower compared to C_{max}. C_{max} did not meet the criteria of the FDA Guidance on Food-effect, but AUC met the criteria. T_{1/2} and k_e were similar in the fasted administration group and the fed administration group. These findings indicated that food intake affects the absorption of T-705, but minimally impact the processes of metabolism and excretion.</p> <p>Nonclinical study data indicate that T-705 efficacy is AUC-dependent. Therefore, this suggests that the drug efficacy would be little affected if T-705 were administered after a meal.</p> <p>From the perspective of safety, there were no differences in adverse events and changes in vital signs between the fasted administration group and the fed administration group.</p> <p>In conclusion, food-effect is somewhat observed in the pharmacokinetics of T-705a, but the clinical impact is small. Therefore, the administration of T-705a is possible either under fasting conditions or after a meal.</p>

Applicant (Marketing Authorization holder)

Signature	
Date	7 th January 2021
Full name with Position	Dr. Shifa Farhan Shaikh, MBBS, MD. Lead - Medico regulatory affairs

Копія вірна

Юлія Представник
Кучинська І.В.

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	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> 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, кодовий номер клінічного випробування	T705aJP102 Попереднє дослідження щодо впливу харчування на фармакокінетику T-705a у здорових добровольців
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I,
7. Період проведення клінічного випробування	Sekino Clinical Pharmacology Clinic 3-28-3 Ikebukuro, Toshima-ku, Tokyo, 171-0014 Japan 3 10 квітня 2007 року по 16 травня 2007 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Японія

9. Кількість досліджуваних	12
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Дослідження харчового впливу на фармакокінетику Т-705а у здорових дорослих чоловіків, які приймають одну пероральну дозу 400 мг Т-705а натще та після їжі.
11. Дизайн клінічного випробування	2-х періодне, 2-х етапне, рандомізоване, перехресне дослідження
12. Основні критерії включення	а) Добровольці у віці від 20 до 39 років (включно) на момент підписання інформованої згоди. б) Добровольці з ІМТ від 18,5 до 30 та масою тіла 58 кг і більше.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Капсули Т-705а [100], партія 24111006 Спосіб введення: Суб'єкти отримували 400 мг Т-705а перорально з 240 мл води протягом 60 секунд в умовах голодування або після їжі. При прийомі натще пацієнти отримували Т-705а перорально після голодування протягом принаймні 10 годин. При застосуванні з їжею, стандартна їжа з високим вмістом жиру споживалась протягом 30 хвилин після голодування протягом не менше 10 годин. Суб'єкти отримували Т-705а перорально через 30 хвилин від початку споживання їжі з високим вмістом жиру.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	--
15. Супутня терапія	Суб'єкт не застосовуватиме жодних супутніх лікарських препаратів (включаючи безрецептурні та китайські рослинні препарати) між прийомом досліджуваного препарату.
16. Критерії оцінки ефективності	Фармакокінетика: Вплив прийому їжі оцінювали за схожістю концентрацій у плазмі крові за часом та фармакокінетичними параметрами (C_{max} та AUC) між прийомом препарату під час їжі та прийомом натще. 90 % довірчі інтервали середніх відмінностей для $\log C_{max}$ та AUC розглядалися з урахуванням критерію (0,80-1,25), встановленого згідно рекомендацій: Дослідження біодоступності та біоеквівалентності для лікарських препаратів, що вводяться перорально – «Управління з продовольства і медикаментів США (FDA)».
17. Критерії оцінки безпеки	Безпека: Дослідники оцінили ступінь тяжкості та причини виникнення побічних явищ, які мали місце під час клінічного дослідження. Шкала тяжкості та шкала оцінки тяжкості оцінювалась з урахуванням Критеріїв шкали тяжкості та Загальних термінологічних критеріїв NCI для побічних явищ v.3.0 (японська версія JCOG / JSCO). Якщо побічна дія не відповідає жодній оцінці, її оцінюють за критеріями шкали тяжкості. «Легкий» «Помірний», «Тяжкий», «Загрожує життю або спричинює інвалідність» та «Смерть, пов'язана з побічним явищем» відповідає «1-му класу», «2-му класу», «3-му класу», «4-му класу» та «5 класу» відповідно. Зв'язок із досліджуваним препаратом оцінювали, посилаючись на критерії причинно-наслідкового зв'язку з

досліджуваним препаратом. Побічні явища, оцінені від 1 до 4, вважалися пов'язаними з досліджуваним препаратом.

severity	criteria
1 mild	The adverse event is easily tolerated and does not interfere with daily activity.
2 moderate	The adverse event interferes with daily activity, but the subject is still able to function
3 severe	The adverse event is incapacitating and requires medical intervention

Дослідник розглядав кожен випадок та оцінював його зв'язок із лікуванням досліджуваним препаратом (не пов'язаних, віддалених, можливих, ймовірних чи достовірних). Відношення до досліджуваного препарату було таким:

Criteria for evaluation:

Criteria for Causal Relationship to the Test Drug

Category	Criteria
1. Definitely related	The event has a definite temporal relationship with the test drug. The event is reasonably foreseeable based on the pharmacologic actions of similar drugs or the test drug. The event cannot be explained by an active disease or other factors.
2. Probably related	The event has a probable temporal relationship with the test drug. The event is foreseeable based on the pharmacologic actions of similar drugs or the test drug. The event cannot be readily explained by an active disease or other factors.
3. Possibly related	The event has a probable temporal relationship with the test drug. The event can be explained by an active disease or other factors.
4. Remotely related	The event has a remote temporal relationship with the test drug. The event can be readily explained by an active disease or other factors.
5. Unrelated	The event is temporally unrelated with the test drug. The event is clearly attributable to a factor other than the test drug.

<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Статистичні методи:</p> <p>(1) Фармакокінетичний аналіз</p> <p>1) Концентрація T-705 та T-705M1 у плазмі крові в залежності від часу. Були представлені концентрації препаратів у плазмі крові в залежності від часу.</p> <p>2) Розрахунок фармакокінетичних параметрів T-705 та T-705M1 з використанням некомпартментального методу. Перераховані нижче параметри T-705 та T-705M1 були розраховані з використанням некомпартментального методу. Були використані необроблені значення C_{max} та t_{max}. Були представлені узагальнені статистичні дані щодо фармакокінетичних параметрів для прийому препарату натщесерце. Для T-705 та T-705M1: C_{max}, AUC, AUC_{0-t}, t_{max}, T_{1/2}, k_{el}, CL/F (лише T-705), MRT та Vd/F (лише T-705)</p> <p>3) Розрахунок 90% довірчих інтервалів середніх різниць для $\log C_{max}$ та AUC T-705 між прийомом їжі та призначенням препарату натщесерце. 90% довірчих інтервалів середніх різниць для $\log C_{max}$ та AUC були розглянуті з посиланням на рекомендації: Дослідження біодоступності та біоеквівалентності лікарських засобів, що вводяться перорально - загальні міркування FDA.</p> <p>4) Дослідження стійкості стану багаторазової дози на основі моделювання її концентрації у плазмі крові в залежності від часу T-705 та T-705M1.</p> <p>Було проведено моделювання багаторазовими дозами на основі концентрацій у плазмі крові в залежності від часу. Оцінювали тривалість досягнення стабільного стану та концентрації в плазмі крові в залежності від часу.</p> <p>(2) Оцінка безпеки</p>
-------------------------------	--

	Побічні реакції кодували за допомогою MedDRA/J версії 9.1 та склали таблиці.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	У віці від 20 до 39 років (включно) на момент підписання інформованої згоди та з ІМТ від 18,5 до 30 та з масою тіла 58 кг і більше.
20. Результати ефективності	<p>Фармакокінетичні результати:</p> <p>(1) Середні концентрації Т-705 у плазмі досягли максимуму через 0,5 години після завершення введення досліджуваного препарату в групі, що приймала препарат натще, та через 2 години після завершення введення досліджуваного препарату в групі, яка отримувала препарат після їжі. Плазмові концентрації в обох групах були нижчими за межу кількісного визначення через 36 годин після завершення введення тестового препарату. За напівлогарифмічною шкалою середні концентрації Т-705 у плазмі крові лінійно знижувались в обох групах через 4 години після введення дози.</p> <p>Середні концентрації Т-705M1 у плазмі досягли максимуму через 1 годину після завершення введення досліджуваного препарату в групі, що приймала препарат натще, та через 3 години після завершення введення випробуваного препарату у групі, яка отримувала препарат після їжі. Концентрація в плазмі в обох групах була нижчою за межу кількісного визначення через 36 годин після завершення введення тестового препарату. За напівлогарифмічною шкалою середні концентрації Т-705M1 у плазмі крові лінійно знижувались в обох групах.</p> <p>(2) Щодо фармакокінетичних параметрів Т-705, C_{max} у групі, що отримувала препарат після їжі, була нижчою, ніж у групі, яка приймала препарат натще, а t_{max} у групі, яка отримувала препарат після їжі, була довшою, ніж у групі, яка отримувала препарат натще. Хоча АUC та АUC_{0-t} були дещо нижчими у групі, що отримували препарат після їжі, $T_{1/2}$ та kel були подібними в обох групах. Фармакокінетичні параметри Т-705M1 продемонстрували однакову тенденцію до Т-705.</p> <p>(3) Співвідношення [90% довірчого інтервалу] середнього геометричного C_{max} становило 0,460 [0,397-0,534], а C_{max} у групі, яка отримувала препарат після прийому їжі, був значно нижчим. Однак відношення [90% довірчого інтервалу] середнього геометричного АUC становило 0,870 [0,808 до 0,937], що знаходиться в межах діапазону, зазначеного в Керівництві FDA щодо харчового ефекту (0,80 до 1,25).</p> <p>(4) Моделювання для багаторазових доз 400 мг два рази на добу та 400 мг три рази на добу для кожної групи введення проводили на основі фармакокінетичних параметрів Т-705. У кожній групі C_{max} та C_{min} з 1-го по 7-й день були рівномірними незалежно від добової дози або кількості доз.</p>
21. Результати безпеки	<p>Результати безпеки:</p> <p>(1) У цьому клінічному дослідженні не було летальних випадків, серйозних побічних явищ чи інших значимих побічних явищ. Повідомлялося лише про одну побічну реакцію - підвищення рівня білірубіну в крові у одного суб'єкта в групі, яка отримувала препарат натще. Випадок мав легкий ступінь тяжкості та оцінювався як віддалено пов'язаний із досліджуваним препаратом.</p>

	(2) Протягом періоду дослідження не було клінічно значущих знахідок щодо життєво важливих показників, ЕКГ з 12 відведеннями або інших клінічних знахідок.
22. Висновок (заключення)	<p>Хоча C_{max} у групі, яка отримувала препарат після прийому їжі, була значно нижчою, ніж у групі, яка приймала препарат натще, AUC була трохи нижчою порівняно з C_{max}. C_{max} не відповідав критеріям Керівництва FDA щодо харчового ефекту, але AUC відповідав цим критеріям. $T_{1/2}$ і kel були подібними в групі, яка приймала препарат натще і групі яка приймала препарат після прийому їжі. Ці висновки показали, що прийом їжі впливає на всмоктування T-705, але незначно впливає на процеси метаболізму та виведення. Дані неклінічних досліджень вказують на те, що ефективність T-705 залежить від AUC. Отже, це свідчить про те, що ефективність препарату незначно б постраждала, якщо T-705 приймати після прийому їжі.</p> <p>З точки зору безпеки, не було ніяких відмінностей у побічних явищах та змінах життєво важливих показників між групою, яка приймала препарат натще та групою що отримувала препарат після їжі.</p> <p>На закінчення слід зазначити, що харчовий ефект дещо спостерігається у фармакокінетиці T-705a, але клінічний вплив невеликий. Отже, прийом T-705a можливий або натще або після їжі.</p>

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

Підпис	/Підпис/
Дата	07.01.2021
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)

Перший підпис
Супервизор



Соколов Артемівич
Медичний І.Б.

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	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> 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	T705aJP103 Phase I, Ascending Multiple Oral Dose Study To Evaluate The Tolerability And Pharmacokinetics Of T-705a In Healthy Volunteers
6. Phase of clinical trial	Phase I,
7. Clinical trial was held	Sekino Clinical Pharmacology Clinic 3-28-3 Ikebukuro, Toshima-ku, Tokyo, 171-0014 Japan From June 17, 2007 to October 1, 2007
8. Countries where the clinical trial was held	Japan
9. Number of subjects	24
10. Objective and secondary goals of the clinical trial	The objectives of this study was to evaluate the safety and tolerability of T-705a given as multiple oral dose in an escalating dose cohort regimen in healthy male volunteers and to gain information about the pharmacokinetics of orally administered T-705a.
11. Clinical trial design	Randomized, double-blind, placebo controlled, ascending multiple oral dose study
12. Main entry criteria	(1) Volunteers between the ages of 20 and 39 years as of the date of informed consent;


	(2) Volunteers weighing at least 58 kg, with a BMI of between 18.5 to 30 kg/m ² .								
13. Studied drug, posology, strength	<p>Eight healthy subjects were assigned to each of 3 dose groups. Subjects were randomly assigned to receive a T-705a or placebo in a ratio of 3:1.</p> <p>Dose Level 1: 400 mg × 3/day treatment for 7 days (twice daily on Day 1, three times daily on Days 2 to 7, and once daily on Day 8)</p> <p>Dose Level 2: 400 mg × 3/day treatment for 2 days followed by 400 mg × 1/day treatment for 5 days</p> <p>Dose Level 3: 600 mg × 2/day treatment for 2 days followed by 600 mg × 1/day treatment for 5 days</p>								
14. Comparator, dosage, posology, strength	placebo								
15. Concomitant therapy	No concomitant medication (including over-the-counter and Chinese herbal medicine) will be used by the subject between the dosing and the completion of Day 15 (Group 1) or Day 14 (Groups 2 and 3) testing.								
16. Efficacy Endpoints	<ul style="list-style-type: none"> • To assess of changes in the concentrations of T-705 and T-705M1 in plasma and urine samples • Calculation of the pharmacokinetic parameters of T-705 and T-705M1 using a non-compartmental method • Analysis of the day upon reaching a steady-state (Group 1 only) • Calculation of the accumulation index • Comparison of actual values with the plasma drug levels predicted by simulation on a model (Group 1 only) 								
17. Safety Endpoints	<p>Criteria for evaluation (Cont.):</p> <p><i>Safety:</i></p> <p>Safety was determined by evaluating adverse events (AEs), clinical laboratory values (serum chemistry, hematology, and urinalysis), vital sign measurements, electrocardiograms (ECGs), physical examination findings, nails and palms discoloration assessment/photographs.</p> <p>All AEs occurring after administration of study drugs were recorded. Each event reported was graded in accordance with the CTCAE v3.0 and ranked on a 3-point severity scale (mild, moderate, or severe). The severity scale was as follows:</p> <table border="1" data-bbox="491 1435 1426 1550"> <thead> <tr> <th>severity</th> <th>criteria</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 mild</td> <td>The adverse event is easily tolerated and does not interfere with daily activity.</td> </tr> <tr> <td>2 moderate</td> <td>The adverse event interferes with daily activity, but the subject is still able to function.</td> </tr> <tr> <td>3 severe</td> <td>The adverse event is incapacitating and requires medical intervention.</td> </tr> </tbody> </table>	severity	criteria	1 mild	The adverse event is easily tolerated and does not interfere with daily activity.	2 moderate	The adverse event interferes with daily activity, but the subject is still able to function.	3 severe	The adverse event is incapacitating and requires medical intervention.
severity	criteria								
1 mild	The adverse event is easily tolerated and does not interfere with daily activity.								
2 moderate	The adverse event interferes with daily activity, but the subject is still able to function.								
3 severe	The adverse event is incapacitating and requires medical intervention.								

	<p>The Investigator reviewed each event and assessed its relationship to drug treatment (unrelated, remote, possible, probable or definite). The relationship to drug was as follows:</p> <table border="1" data-bbox="501 293 1417 712"> <thead> <tr> <th data-bbox="501 293 715 320">relationship to drug</th> <th data-bbox="715 293 1417 320">criteria</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="501 320 715 427">1 definite</td> <td data-bbox="715 320 1417 427"> <ul style="list-style-type: none"> • distinct temporal relationship with drug treatment • known reaction to agent or chemical group, or predicted by known pharmacology • event cannot be explained by patient's clinical state or other factors </td> </tr> <tr> <td data-bbox="501 427 715 535">2 probable</td> <td data-bbox="715 427 1417 535"> <ul style="list-style-type: none"> • reasonable temporal relationship with drug treatment • likely to be known reaction to agent or chemical group, or predicted by known pharmacology • event cannot easily be explained by patient's clinical state or other factors. </td> </tr> <tr> <td data-bbox="501 535 715 584">3 possible</td> <td data-bbox="715 535 1417 584"> <ul style="list-style-type: none"> • reasonable temporal relationship with drug treatment • event could be explained by patient's clinical state or other factors. </td> </tr> <tr> <td data-bbox="501 584 715 633">4 remote</td> <td data-bbox="715 584 1417 633"> <ul style="list-style-type: none"> • poor temporal relationship with drug treatment • event easily explained by patient's clinical state or other factors </td> </tr> <tr> <td data-bbox="501 633 715 712">5 unrelated</td> <td data-bbox="715 633 1417 712"> <ul style="list-style-type: none"> • event occurring before dosing • event or intercurrent illness due wholly to factors other than drug treatment </td> </tr> </tbody> </table>	relationship to drug	criteria	1 definite	<ul style="list-style-type: none"> • distinct temporal relationship with drug treatment • known reaction to agent or chemical group, or predicted by known pharmacology • event cannot be explained by patient's clinical state or other factors 	2 probable	<ul style="list-style-type: none"> • reasonable temporal relationship with drug treatment • likely to be known reaction to agent or chemical group, or predicted by known pharmacology • event cannot easily be explained by patient's clinical state or other factors. 	3 possible	<ul style="list-style-type: none"> • reasonable temporal relationship with drug treatment • event could be explained by patient's clinical state or other factors. 	4 remote	<ul style="list-style-type: none"> • poor temporal relationship with drug treatment • event easily explained by patient's clinical state or other factors 	5 unrelated	<ul style="list-style-type: none"> • event occurring before dosing • event or intercurrent illness due wholly to factors other than drug treatment
relationship to drug	criteria												
1 definite	<ul style="list-style-type: none"> • distinct temporal relationship with drug treatment • known reaction to agent or chemical group, or predicted by known pharmacology • event cannot be explained by patient's clinical state or other factors 												
2 probable	<ul style="list-style-type: none"> • reasonable temporal relationship with drug treatment • likely to be known reaction to agent or chemical group, or predicted by known pharmacology • event cannot easily be explained by patient's clinical state or other factors. 												
3 possible	<ul style="list-style-type: none"> • reasonable temporal relationship with drug treatment • event could be explained by patient's clinical state or other factors. 												
4 remote	<ul style="list-style-type: none"> • poor temporal relationship with drug treatment • event easily explained by patient's clinical state or other factors 												
5 unrelated	<ul style="list-style-type: none"> • event occurring before dosing • event or intercurrent illness due wholly to factors other than drug treatment 												
18. Statistical methods	<p><i>Pharmacokinetics:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Changes in the concentrations of the study drug and its metabolite in plasma and urine samples: Changes over time in the concentrations of the study drug and its metabolite in plasma and urine sample as well as the cumulative urinary excretion rate were assessed. • Calculation of the pharmacokinetic parameters of the study drug and its metabolite using a non-compartmental method: The following parameters were calculated for the study drug and its metabolite using a non-compartmental method, as outlined in the Notice from the National Council of Medicine and Pharmacy No. 796 "Guidance for Industry, Pharmacokinetics Study of Investigational Drug": C_{max}, t_{max}, AUC, AUC_{0-t}, t_{1/2}. However, actual values of C_{max} and t_{max} are presented. For pharmacokinetic parameters, the summary statistics are also presented for each group and each dosing period (Days 1, 4 and 8 in Group 1, and Days 1 and 7 in Groups 2 and 3). The following pharmacokinetic parameters were calculated for both T-705 and T-705M1: C_{max}, AUC (AUC, AUC_{0-t}, AUC_τ and AUC_{0-t}/AUC), t_{1/2}, t_{max}, UR, CL/F (for T-705 only), CL_r, MRT and V_d/F (for T-705 only). • Analysis of the day upon reaching a steady-state (Group 1 only): Time to reach a steady-state was estimated from the time course of the trough level. • Calculation of the accumulation index : In Group 1, C_{min} on Days 4 and 8 and AUC_τ were divided by the value of each parameter on Day 1 (plasma concentration 6 hours [C₆], and AUC) to yield the accumulation index. In Groups 2 and 3, C_{min} from Day 2 on was divided by the value on Day 1 (C₆ in Group 2 and plasma concentration 12 hours [C₁₂] in Group 3) to yield the accumulation index. • Comparison of actual values with the plasma drug levels predicted by simulation on a model (Group 1 only) : Repetitive simulation is performed on the basis of the parameters measured on the first day of treatment. The time course of the drug level thus obtained was compared with the actual values. <p><i>Safety analysis:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Examination of adverse events: The adverse events were analyzed using MedDRA/J (Version 9.1), and the results were summarized. 												

19. Demographics of the studied population (gender, age, race as well)	Healthy male subjects between 20 and 39 years of age
20. Efficacy Results	<p>Pharmacokinetic Conclusions:</p> <p>(1) In T-705 treatment of Group 1, the plasma T-705 concentration increased serially. The concentration rapidly reached a peak after dosing on each day, and decreased rapidly on Day 1 but more slowly on Day 4. The mean plasma concentration of T-705M1 was lower than that of T-705. The cumulative urinary excretion rate of T-705 was very low, being similar to that on single dose, and the mean cumulative urinary excretion rate of T-705M1 was about 60%.</p> <p>Concerning pharmacokinetic parameters of T-705, C_{max} increased serially with multiple doses, unlike that with single dose. Although t_{max} were stable, t_{1/2} were prolonged. AUC and C_{min} also increased. C_{min} of T-705 increased gradually from Day 1, and a stable state could not be estimated from the results obtained until Day 8.</p> <p>Concerning the cumulability of pharmacokinetics, accumulation was noted. When a simulation of T-705 was performed using a superposition method, daily AUC were calculated to increase until Day 7.</p> <p>(2) In T-705 treatment of Groups 2 and 3, the plasma T-705 concentration increased until Day 3. After Day 4, the concentrations were lower than that up to Day 3. A peak concentration was rapidly reached on each day. Elimination times were delayed until Day 3. However, after Day 4, they were similar to that on Day 1. The mean plasma concentration of T-705M1 was lower than that of T-705. The cumulative urinary excretion rate of T-705 was very low, and that of T-705M1 was about 70%. C_{max} and t_{max} of T-705 were nearly unchanged. AUC increased, and t_{1/2} were prolonged. Concerning the cumulability of pharmacokinetics, no accumulations was noted at the end of dosing. When a simulation of T-705 was performed using a superposition method, daily AUC increased until Day 2 but showed no further increase thereafter and was expected to decrease. These results suggest that the pharmacokinetics can be adjusted to a clinically effective pattern by modifying the dosage/regimen.</p> <p>(3) Since the pharmacokinetics differed between single dose and multiple dose, evaluation of a model simulating the plasma drug concentration on multiple doses became necessary. The values obtained in the model used for simulation in Group 1 differed from the measured values on Day 1.</p> <p>(4) When the dose proportionality of C_{max} and AUC on single dose between 30 and 600 mg were evaluated in a power model, the estimated value ± SD (95% CI) of the slope (β) of C_{max} was 1.001 ± 0.033 (0.934 to 1.067); the 95% confidence interval included 1, and a dose proportionality was noted. In contrast, AUC was 1.119 ± 0.040 (1.040 to 1.199); the 95% CI did not include 1, and no dose proportionality was noted. In consideration also of the results</p>

	of Study JP101, AUC is considered to be proportional in a range of 30 to 400 mg but not at 600 mg.
21. Safety Results	<p>(1) In this study, no deaths, other serious adverse events, or other significant adverse events were reported. The incidence of adverse events was 16.7% (4 of 24 subjects, 5 events), i.e., 16.7% (3 of 18 subjects, 4 events) in the T-705 treatment groups and 16.7% (1 of 6 subjects, 1 event) in the placebo treatment group.</p> <p>(2) After dosing of T-705a, the blood uric acid level increased serially in all dose groups. Changes in the blood uric acid level were smaller in T-705 treatment of Groups 2 and 3 than in that of Group 1. The correlations of change in the blood uric acid level from the baseline with Cmax and AUC were both weak.</p> <p>(3) Concerning changes in the clinical laboratory results throughout the study period, the TG increased slightly, and CK decreased slightly, in addition to the increases in the blood uric acid level. The increases in the TG were considered to be due to differences in the dietary contents between during and after the hospitalization period, and the decreases in the CK were considered to be due to restriction of exercise during hospitalization.</p> <p>(4) As for vital signs, ECG, physical examinations, discoloration, and abnormal behavior, there were no changes of clinical significance throughout the study except headache and throat ache reported as adverse events.</p>
22. Conclusions	Cumulative increases in the plasma drug concentration were observed on multiple dose of T-705 at the same doses, but they could be prevented by changing the dosing method to a tapering method, i.e., reducing the daily dose by adjusting the dosing intervals. While increases in the blood uric acid level were also shown to be suppressed by the tapering method, attention to increases in the blood uric acid level, which may appear during the dosing period, is also necessary in future clinical studies. Also, as the dosage/regimen used in this study was tolerated by humans, progression to the next phase using patients is considered to be justified.

Applicant (Marketing Authorization holder)

Signature	
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	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> 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	T705aJP103 Фаза I, Дослідження із збільшенням кількості пероральних доз для оцінки переносимості та фармакокінетики T-705a у здорових добровольців
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I,
7. Період проведення клінічного випробування	Sekino Clinical Pharmacology Clinic 3-28-3 Ikebukuro, Toshima-ku, Tokyo, 171-0014 Japan 3 17 червня 2007 року по 1 жовтня 2007 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Японія

9. Кількість досліджуваних	24
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Завданнями цього дослідження було оцінити безпеку та переносимість Т-705а, що застосовується як багаторазова пероральна доза в режимі нарощування дози когорт у здорових чоловіків-добровольців, та отримати інформацію про фармакокінетику перорально введеного Т-705а.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, багаторазове пероральне дослідження зі збільшенням пероральних доз.
12. Основні критерії включення	(1) Добровольці у віці від 20 до 39 років на момент підписання інформованої згоди; (2) Добровольці вагою не менше 58 кг з ІМТ від 18,5 до 30 кг / м ² .
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Вісім здорових суб'єктів були призначені для кожної з 3 груп доз. Добровольцям випадково призначали Т-705а або плацебо у співвідношенні 3: 1. Рівень дози 1: лікування 400 мг × 3 / добу протягом 7 днів (двічі на день у 1 день , три рази на день у дні 2–7 та один раз на день у 8 день) Рівень дози 2: лікування 400 мг × 3 / день протягом 2 днів з подальшим лікуванням 400 мг × 1 / день протягом 5 днів Рівень дози 3: лікування 600 мг × 2 / день протягом 2 днів з подальшим лікуванням 600 мг × 1 / день протягом 5 днів
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо
15. Супутня терапія	Суб'єкт не застосовуватиме жодних супутніх лікарських препаратів (включаючи безрецептурні та китайські рослинні препарати) від початку до завершення дослідження та 15-й день (група 1) або 14-й день (групи 2 та 3) після завершення дослідження.
16. Критерії оцінки ефективності	<ul style="list-style-type: none"> • Оцінка змін концентрацій Т-705 та Т-705М1 у зразках плазми крові та сечі. • Розрахунок фармакокінетичних параметрів Т-705 та Т-705М1 за допомогою некомпартментального методу • Аналіз показників в день досягнення стабільних концентрацій (лише група 1) • Розрахунок індексу накопичення • Порівняння фактичних значень із рівнями препарату в плазмі крові, передбаченими при моделюванні (лише група 1)
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Критерії оцінки (Продовження):</p> <p>Безпека:</p> <p>Безпеку визначали шляхом оцінки побічних явищ (ПЯ), клінічних лабораторних показників (біохімічний аналіз крові, загальний аналіз крові та аналіз сечі), вимірювань життєво важливих показників, електрокардіограм (ЕКГ), результатів фізикального обстеження, оцінки / фотодокументація кольору нігтів та долонь.</p> <p>Були зареєстровані всі ПЯ, що виникали після введення досліджуваного препарату. Кожен випадок, про який повідомлялося, був оцінений</p>

	<p>відповідно до СТСАЕ v3.0 та класифікований за 3-бальною шкалою тяжкості ПЯ (легке, середнє або тяжке). Шкала тяжкості була такою:</p> <table border="1" data-bbox="507 297 1442 421"> <thead> <tr> <th>severity</th> <th>criteria</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 mild</td> <td>The adverse event is easily tolerated and does not interfere with daily activity.</td> </tr> <tr> <td>2 moderate</td> <td>The adverse event interferes with daily activity, but the subject is still able to function.</td> </tr> <tr> <td>3 severe</td> <td>The adverse event is incapacitating and requires medical intervention.</td> </tr> </tbody> </table> <p>The Investigator reviewed each event and assessed its relationship to drug treatment (unrelated, remote, possible, probable or definite). The relationship to drug was as follows:</p> <table border="1" data-bbox="507 488 1442 913"> <thead> <tr> <th>relationship to drug</th> <th>criteria</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 definite</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> distinct temporal relationship with drug treatment known reaction to agent or chemical group, or predicted by known pharmacology event cannot be explained by patient's clinical state or other factors </td> </tr> <tr> <td>2 probable</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> reasonable temporal relationship with drug treatment likely to be known reaction to agent or chemical group, or predicted by known pharmacology event cannot easily be explained by patient's clinical state or other factors. </td> </tr> <tr> <td>3 possible</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> reasonable temporal relationship with drug treatment event could be explained by patient's clinical state or other factors. </td> </tr> <tr> <td>4 remote</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> poor temporal relationship with drug treatment event easily explained by patient's clinical state or other factors </td> </tr> <tr> <td>5 unrelated</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> event occurring before dosing event or intercurrent illness due wholly to factors other than drug treatment </td> </tr> </tbody> </table>	severity	criteria	1 mild	The adverse event is easily tolerated and does not interfere with daily activity.	2 moderate	The adverse event interferes with daily activity, but the subject is still able to function.	3 severe	The adverse event is incapacitating and requires medical intervention.	relationship to drug	criteria	1 definite	<ul style="list-style-type: none"> distinct temporal relationship with drug treatment known reaction to agent or chemical group, or predicted by known pharmacology event cannot be explained by patient's clinical state or other factors 	2 probable	<ul style="list-style-type: none"> reasonable temporal relationship with drug treatment likely to be known reaction to agent or chemical group, or predicted by known pharmacology event cannot easily be explained by patient's clinical state or other factors. 	3 possible	<ul style="list-style-type: none"> reasonable temporal relationship with drug treatment event could be explained by patient's clinical state or other factors. 	4 remote	<ul style="list-style-type: none"> poor temporal relationship with drug treatment event easily explained by patient's clinical state or other factors 	5 unrelated	<ul style="list-style-type: none"> event occurring before dosing event or intercurrent illness due wholly to factors other than drug treatment
severity	criteria																				
1 mild	The adverse event is easily tolerated and does not interfere with daily activity.																				
2 moderate	The adverse event interferes with daily activity, but the subject is still able to function.																				
3 severe	The adverse event is incapacitating and requires medical intervention.																				
relationship to drug	criteria																				
1 definite	<ul style="list-style-type: none"> distinct temporal relationship with drug treatment known reaction to agent or chemical group, or predicted by known pharmacology event cannot be explained by patient's clinical state or other factors 																				
2 probable	<ul style="list-style-type: none"> reasonable temporal relationship with drug treatment likely to be known reaction to agent or chemical group, or predicted by known pharmacology event cannot easily be explained by patient's clinical state or other factors. 																				
3 possible	<ul style="list-style-type: none"> reasonable temporal relationship with drug treatment event could be explained by patient's clinical state or other factors. 																				
4 remote	<ul style="list-style-type: none"> poor temporal relationship with drug treatment event easily explained by patient's clinical state or other factors 																				
5 unrelated	<ul style="list-style-type: none"> event occurring before dosing event or intercurrent illness due wholly to factors other than drug treatment 																				
18. Статистичні методи	<p><i>Фармакокінетика:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Зміни концентрацій досліджуваного препарату та його метаболіту у зразках плазми крові та сечі: <p>Оцінювали зміни в часі концентрацій досліджуваного препарату та його метаболіту у зразку плазми крові та сечі, а також сукупну швидкість виведення із сечею.</p> <ul style="list-style-type: none"> Розрахунок фармакокінетичних параметрів досліджуваного препарату та його метаболіту з використанням некомпартментального методу: Наступні параметри були розраховані для досліджуваного лікарського засобу та його метаболіту з використанням некомпартментального методу, як зазначено в Повідомленні Національної ради з питань медицини та фармації № 796 «Керівництво з вивчення промисловості, фармакокінетики досліджуваного препарату»: C_{max}, t_{max}, AUC, AUC_{0-t}, $t_{1/2}$. Також представлені фактичні значення C_{max} і t_{max}. Щодо фармакокінетичних параметрів, зведена статистика також представлена для кожної групи та кожного періоду дозування (1, 4 та 8 дні у групі 1 та 1 та 7 дні у групах 2 та 3). <p>Для T-705 та T-705M1 були розраховані наступні фармакокінетичні параметри: C_{max}, AUC (AUC, AUC_{0-t}, AUC_t та AUC_{0-t} / AUC), $t_{1/2}$, t_{max}, UR, CL/F (лише для T-705), CLr, MRT та V_d / F (лише для T-705).</p> <ul style="list-style-type: none"> Аналіз доби після досягнення рівноважного стану (лише для групи 1): Час досягнення рівноважного стану оцінювався з урахуванням часового курсу мінімального рівня. Розрахунок індексу накопичення: У групі 1 C_{min} на 4 та 8 дні та AUC_t були розділені на значення кожного параметра у день 1 (концентрація у плазмі 6 годин [C6] та AUC), щоб отримати індекс накопичення. У групах 2 та 3 C_{min} з 2-го дня ділили на значення на 1-й день (C6 у групі 2 та концентрація у плазмі крові у 12 годин [C12] у групі 3), щоб отримати індекс накопичення. 																				

	<ul style="list-style-type: none"> • Порівняння фактичних значень із рівнями препарату в плазмі крові, передбаченими моделюванням (лише група 1): Повторне моделювання проводиться на основі параметрів, виміряних у перший день лікування. Часовий хід отриманого рівня препарату порівнювали з фактичними значеннями. <p>Аналіз безпеки:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Вивчення побічних явищ: Побічні явища аналізували за допомогою MedDRA / J (Версія 9.1), а результати підсумовували.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові чоловіки у віці від 20 до 39 років
20. Результати ефективності	<p>Фармакокінетичні висновки:</p> <p>(1) При лікуванні Т-705 групи 1 концентрація Т-705 у плазмі крові поступово зростала. Концентрація швидко досягала піку після щоденного прийому дози препарату і швидко знижувалася на 1-й день, але повільніше на 4-й день. Середня концентрація Т-705M1 у плазмі крові була нижчою, ніж у Т-705.</p> <p>Кумулятивна швидкість виведення із сечею Т-705 була дуже низькою, подібна до такої як при одноразовій дозі, а середня кумулятивна швидкість виведення з сечею Т-705M1 становила близько 60%.</p> <p>Що стосується фармакокінетичних параметрів Т-705, C_{max} послідовно збільшувався при багаторазових дозах, на відміну від одноразового дозування. Хоча t_{max} були стабільними, $t_{1/2}$ подовжувався. АUC та C_{min} також зросли.</p> <p>C_{min} Т-705 поступово збільшувався з 1-го дня, і стабільний стан не можна було оцінити за результатами, які були отримані до 8-го дня прийому препарату.</p> <p>Щодо фармакокінетичної кумулятивності було відзначено накопичення. Коли моделювання дії Т-705 проводили методом суперпозиції, щоденна АUC була розрахована як така що збільшується до 7-го дня.</p> <p>(2) При лікуванні Т-705 груп 2 та 3 концентрація Т-705 у плазмі крові зростала до 3-го дня.</p> <p>Після 4-го дня концентрації були нижчими, ніж до 3-го дня. Пікова концентрація швидко досягалася кожного дня. Час виведення затягувався до 3-го дня. Однак після 4-го дня показники були подібні як і в 1-й день. Середня концентрація Т-705M1 у плазмі крові була нижчою, ніж концентрація Т-705.</p> <p>Кумулятивна швидкість виведення з сечею Т-705 була дуже низькою, а для Т-705M1 - близько 70%.</p> <p>C_{max} і t_{max} Т-705 були майже незмінними. АUC збільшувався, а $t_{1/2}$ подовжувався.</p> <p>Щодо фармакокінетичної кумулятивності, в кінці дозування не спостерігалось накопичень.</p> <p>Коли моделювання дії Т-705 проводили методом суперпозиції, добовий рівень АUC збільшувалась до 2-го дня, але не демонстрував подальшого збільшення після чого, як і очікувалося зменшувався. Ці результати свідчать про те, що фармакокінетика може бути адаптована до клінічно ефективної схеми шляхом зміни дозування / режиму.</p>

	<p>(3) Оскільки фармакокінетика відрізнялася між одноразовою та багаторазовою дозами введення, необхідною була оцінка моделі, що імітує концентрацію лікарського засобу в плазмі на багаторазових дозах. Значення, отримані в моделі, яку використовували для моделювання в групі 1, відрізнялися від вимірних значень у перший день у цієї групи.</p> <p>(4) Коли пропорційність дози C_{max} і AUC для одноразової дози від 30 до 600 мг оцінювали в моделі сили дії, оціночне значення \pm SD (95% ДІ) нахилу (β) C_{max} становило $1,001 \pm 0,033$ (0,934-1,067); 95% довірчий інтервал включав 1, і було відзначено пропорційність дози. На противагу цьому, AUC становила $1,119 \pm 0,040$ (від 1,040 до 1,199); 95% ДІ не включав 1, і пропорційності дози не було відзначено. Враховуючи також результати дослідження JP101, AUC вважається пропорційним дозі у діапазоні дозування від 30 до 400 мг, але не до 600 мг.</p>
21. Результати безпеки	<p>(1) У цьому дослідженні не повідомлялося про летальні випадки, інші серйозні побічні явища та інші значущі побічні явища. Частота побічних явищ становила 16,7% (4 з 24 суб'єктів, 5 випадків), тобто 16,7% (3 з 18 суб'єктів, 4 випадки) у групах лікування T-705 та 16,7% (1 з 6 суб'єктів, 1 випадок) у групі лікування плацебо.</p> <p>(2) Після прийому препарату T-705a рівень сечової кислоти в крові поступово підвищувався у всіх групах дозування. Зміни рівня сечової кислоти в крові були меншими при лікуванні T-705 груп 2 та 3, ніж у групі 1. Кореляція зміни рівня сечової кислоти в крові від вихідного рівня з C_{max} та AUC була слабкою.</p> <p>(3) Що стосується змін результатів клініко-лабораторних показників протягом усього періоду дослідження, рівень тригліцеридів дещо збільшився, а рівень креатинінкінази дещо зменшився, на додаток до підвищення рівня сечової кислоти в крові. Збільшення рівня тригліцеридів вважалось обумовленим різницею в харчуванні між періодом госпіталізації та після нього, а зменшення креатинінкінази було спричинено обмеженням фізичних вправ під час госпіталізації.</p> <p>(4) Що стосується життєво важливих показників, ЕКГ, фізикальних оглядів, зміни кольору шкірних покривів та змін поведінки, протягом клінічного дослідження, що мали клінічне значення, не було, крім головного болю та болю в горлі, про які повідомлялося як про побічні явища.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Кумулятивне збільшення концентрації лікарського засобу в плазмі спостерігалось при багаторазовому застосуванні T-705 при тих самих дозах, але їх можна було запобігти, змінивши метод дозування шляхом зниження, тобто зменшивши добову дозу, регулюючи інтервали дозування. Хоча також було показано, що підвищення рівня сечової кислоти в крові пригнічується методом зменшення дозування, у подальших клінічних дослідженнях, також необхідно звернути увагу на підвищення рівня сечової кислоти в крові, яке може проявитися протягом всього періоду прийому препарату. Крім того, оскільки дозування / режим, використаний у цьому дослідженні, переносився людьми, перехід до наступної фази з використанням препарату у пацієнтів вважається виправданим.</p>

Заявник (власник реєстраційного посвідчення).

Підпис	<u>/Підпис/</u>
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	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> 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	T705aJP104 Phase I, Ascending Single Oral Dose Study to Evaluate the Tolerability and Pharmacokinetics of T-705a in Healthy Elderly Volunteers
6. Phase of clinical trial	Phase I,
7. Clinical trial was held	Medical Corporation Kouryokai CPC Clinic From September 26, 2007 to October 24, 2007
8. Countries where the clinical trial was held	Japan
9. Number of subjects	16
10. Objective and secondary	The objectives of this study was to evaluate the safety, tolerability and pharmacokinetics of T-705a given as a single oral dose in healthy elderly volunteers.

goals of the clinical trial									
11. Clinical trial design	Randomized, double-blinded, placebo-controlled, single-dose study								
12. Main entry criteria	<ul style="list-style-type: none"> • Volunteers of 65 years or more in age as of the date of informed consent; • Volunteers with a body mass index (BMI) of between 18.5 to 30 kg/m²; • Volunteers two years or more after menopause if they are women. 								
13. Studied drug, posology, strength	T-705 (drug substance of T-705a) 400, 800 mg or matching placebo								
14. Comparator, dosage, posology, strength	placebo								
15. Concomitant therapy	No concomitant medication (including over-the-counter and Chinese herbal medicine) was used by the subject between 1 day before the administration of the study drug and the completion of Day 6 testing.								
16. Efficacy Endpoints	<p><i>Pharmacokinetics:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Shifts in plasma concentrations and amounts excreted in urine for T-705 and its metabolite (T-705M1). • Calculation of pharmacokinetic parameters for T-705 and T-705M1 using a non-compartmental method. • Comparison with calculation of pharmacokinetic parameters of healthy volunteers. • Simulation of shifts in plasma concentrations at steady state for multiple doses. 								
17. Safety Endpoints	<p>Safety was determined by evaluating adverse events (AEs), clinical laboratory values (serum chemistry, hematology, and urinalysis), vital sign measurements, electrocardiograms (ECGs), physical examination findings, nails and palms discoloration assessment/photographs.</p> <p>All AEs occurring after administration of study drugs were recorded. Each event reported was graded in accordance with the CTCAE v3.0 and ranked on a 3-point severity scale (mild, moderate, or severe). The severity scale was as follows:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>severity</th> <th>criteria</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 mild</td> <td>The adverse event is easily tolerated and does not interfere with daily activity.</td> </tr> <tr> <td>2 moderate</td> <td>The adverse event interferes with daily activity, but the subject is still able to function.</td> </tr> <tr> <td>3 severe</td> <td>The adverse event is incapacitating and requires medical intervention.</td> </tr> </tbody> </table> <p>The Investigator reviewed each event and assessed its relationship to drug treatment (unrelated, remote, possible, probable or definite). The relationship to drug was as follows:</p>	severity	criteria	1 mild	The adverse event is easily tolerated and does not interfere with daily activity.	2 moderate	The adverse event interferes with daily activity, but the subject is still able to function.	3 severe	The adverse event is incapacitating and requires medical intervention.
severity	criteria								
1 mild	The adverse event is easily tolerated and does not interfere with daily activity.								
2 moderate	The adverse event interferes with daily activity, but the subject is still able to function.								
3 severe	The adverse event is incapacitating and requires medical intervention.								

	relationship to drug	criteria
	1 definite	<ul style="list-style-type: none"> distinct temporal relationship with drug treatment known reaction to agent or chemical group, or predicted by known pharmacology event cannot be explained by patient's clinical state or other factors
	2 probable	<ul style="list-style-type: none"> reasonable temporal relationship with drug treatment likely to be known reaction to agent or chemical group, or predicted by known pharmacology event cannot easily be explained by patient's clinical state or other factors.
	3 possible	<ul style="list-style-type: none"> reasonable temporal relationship with drug treatment event could be explained by patient's clinical state or other factors.
	4 remote	<ul style="list-style-type: none"> poor temporal relationship with drug treatment event easily explained by patient's clinical state or other factors
	5 unrelated	<ul style="list-style-type: none"> event occurring before dosing event or intercurrent illness due wholly to factors other than drug treatment
18. Statistical methods	<p><i>Pharmacokinetics:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Changes in the concentrations of the study drug and its metabolite in plasma and urine samples : <p>Serial changes in the concentrations of the study drug and its metabolite in plasma and urine sample as well as the cumulative urinary excretion rate were assessed.</p> <ul style="list-style-type: none"> Calculation of the pharmacokinetic parameters of the study drug and its metabolite using a non-compartmental method : The following parameters were calculated for the study drug and its metabolite using a non-compartmental method, as outlined in the Notice from the National Council of Medicine and Pharmacy No. 796 "Guidance for Industry, Pharmacokinetics Study of Investigational Drug": C_{max}, t_{max}, AUC, AUC_{0-t}, AUC_{0-t}/AUC t_{1/2}, k_e, urinary excretion rate (UR), total clearance (CL/F, only calculated for T-705), renal clearance (CL_r), mean residence time (MRT) and distribution volume (V_d/F, only calculated for T-705). The actual plasma concentration values were used to calculate C_{max} and t_{max}. Comparison with calculation of pharmacokinetic parameters of healthy volunteers: The ratios of pharmacokinetic parameters of elderly subjects to pharmacokinetic parameters of healthy adult subjects were calculated, and the influence of aging on pharmacokinetics is considered. <p>Additionally, C_{max} and AUC adjusted for body weight were used to examine dose proportionality.</p> <ul style="list-style-type: none"> Estimation of steady state for multiple doses by simulating the concentration of T-705 in the plasma : Based on the plasma concentrations for the single dose, the expected steady state and pharmacokinetics of multiple doses were simulated. <p><i>Safety analysis:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Examination of adverse events: The adverse events were analyzed using MedDRA (Version 9.1), and the results were summarized. 	
19. Demographics of the studied population (gender, age, race as well)	Healthy elderly volunteers 65 years or more in age	
20. Efficacy Results	<p><i>Pharmacokinetic Conclusions:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> The mean plasma T-705 concentration reached 19.96 and 47.60 µg/mL 0.5 hours after the administration in the 400 and 800 mg groups, respectively, and decreased rapidly thereafter. 	

	<ul style="list-style-type: none"> • The cumulative urinary excretion rate of T-705 was small regardless of the dose. That of T-705M1 within 24 hours after administration was 81.4% and 73.5% in the 400 and 800 mg groups, respectively. • The geometric mean (CV) of C_{max} of T-705 was 22.14 µg/mL (20.9%) and 47.29 µg/mL (12.4%), and that of AUC was 58.63 µg·hr/mL (25.5%) and 149.93 µg·hr/mL (23.4%), in the 400 and 800 mg groups, respectively. In the 800 mg group, t_{1/2} and MRT were slightly prolonged, but t_{max} and CL_r were nearly the same, compared with the 400 mg group. <p>When the results in this clinical study were compared with those of the administration of T-705a in healthy adults at 400 and 800 mg, the mean plasma T-705 and T-705M1 concentrations were higher in the elderly subjects than in the healthy adults at both 400 and 800 mg. The ratios of the values of pharmacokinetic parameters of T-705 in the elderly subjects relative to those in the healthy adults were 1.362 and 1.399 for C_{max}, and 1.512 and 1.318 for AUC, in the 400 and 800 mg groups, respectively. Those of T-705M1 were similar to those of T-705, and CL_r of T-705M1 was lower in the elderly subjects than in the healthy adults at both 400 and 800 mg.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Simulation of changes in the plasma T-705 concentration using a 2-compartment model incorporating serial changes in k_e suggested that there would be no marked accumulation of T-705.
21. Safety Results	<p>No death or other serious or other significant adverse event were occurred. The frequency of subjects who experienced adverse event was 16.7% (2/12, 2 events) in all subjects administered T-705. The 2 adverse events were an increase in urinary β₂-microglobulin in 1 subject of the 400 mg group and an increase in β-N-acetyl-D-glucosaminidase observed in 1 subject of the 800 mg group. Both were mild and disappeared without treatment. No adverse event was noted in the placebo group.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Concerning changes in the laboratory results during the study period, TG increased slightly and CPK decreased slightly. The increase in TG was considered to be due to differences in the dietary content between during and out of the hospitalization period, and the decrease in CPK was considered to be due to restriction of exercise during hospitalization. • Concerning vital signs, ECG, physical examinations, and abnormal behavior, no finding of clinical significance was noted during the study period.
22. Conclusions	<p>It is concluded that T-705a shows no pharmacokinetic difference that might affect the safety, and that dose adjustment depending on age is unnecessary, if it is used in the elderly with no marked impairment in renal function.</p>

Applicant (Marketing Authorization holder)

Signature	
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	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> 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	T705aJP104 Фаза I, Дослідження зростаючої пероральної дози для оцінки переносимості та фармакокінетики T-705a у здорових добровольців похилого віку
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I,
7. Період проведення клінічного випробування	Medical Corporation Kouryokai CPC Clinic 3 26 вересня 2007 року по 24 жовтня 2007 року

8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Японія
9. Кількість досліджуваних	16
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основним завданням цього дослідження було оцінити безпеку, переносимість та фармакокінетику T-705a, що застосовується у вигляді одноразової пероральної дози у здорових людей похилого віку.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження з одноразовим введенням дози
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Добровольці віком від 65 років на момент підписання інформованої згоди; • Добровольці з індексом маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 30 кг / м²; • Добровольці, якщо жінки то два роки і більше після менопаузи.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	T-705 (лікарська речовина T-705a) 400, 800 мг або відповідне плацебо
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо
15. Супутня терапія	Суб'єкти не застосовували жодних супутніх лікарських препаратів (включаючи безрецептурні та китайські рослинні препарати) за 1 день до введення досліджуваного препарату та після завершення тестування на 6 день.
16. Критерії оцінки ефективності	<p><i>Фармакокінетика:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Зміни концентрації в плазмі крові та кількості, що виділяється із сечею для T-705 та його метаболіту (T-705M1). • Розрахунок фармакокінетичних параметрів для T-705 та T-705M1 із використанням некомпартментального методу. • Порівняння з розрахунком фармакокінетичних параметрів у здорових добровольців. • Моделювання змін плазмових концентрацій у рівноважному стані для декількох доз.
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпеку визначали шляхом оцінки побічних явищ (ПЯ), клініко-лабораторних показників (біохімічних показників, гематологічних показників крові та аналізів сечі), вимірювань життєво важливих показників, електрокардіограм (ЕКГ), результатів фізикального обстеження, оцінки / фотодокументація кольору нігтів та долонь.</p> <p>Були зареєстровані всі ПЯ, що виникали після введення досліджуваного препарату. Кожен випадок, про який повідомлялося, був оцінений відповідно до СТСАЕ v3.0 та класифікований за 3-бальною шкалою</p>

	<p>тяжкості (легкого, середнього та важкого ступеня). Шкала тяжкості була такою:</p> <table border="1" data-bbox="459 309 1369 427"> <thead> <tr> <th>severity</th> <th>criteria</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 mild</td> <td>The adverse event is easily tolerated and does not interfere with daily activity.</td> </tr> <tr> <td>2 moderate</td> <td>The adverse event interferes with daily activity, but the subject is still able to function.</td> </tr> <tr> <td>3 severe</td> <td>The adverse event is incapacitating and requires medical intervention.</td> </tr> </tbody> </table> <p>Дослідник розглядав кожен випадок та оцінював його зв'язок із досліджуваним препаратом (не пов'язаних, віддалених, можливих, ймовірних чи визначених). Відношення до лікарського засобу було таким:</p> <table border="1" data-bbox="459 562 1337 965"> <thead> <tr> <th>relationship to drug</th> <th>criteria</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 definite</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> distinct temporal relationship with drug treatment known reaction to agent or chemical group, or predicted by known pharmacology event cannot be explained by patient's clinical state or other factors </td> </tr> <tr> <td>2 probable</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> reasonable temporal relationship with drug treatment likely to be known reaction to agent or chemical group, or predicted by known pharmacology event cannot easily be explained by patient's clinical state or other factors. </td> </tr> <tr> <td>3 possible</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> reasonable temporal relationship with drug treatment event could be explained by patient's clinical state or other factors. </td> </tr> <tr> <td>4 remote</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> poor temporal relationship with drug treatment event easily explained by patient's clinical state or other factors </td> </tr> <tr> <td>5 unrelated</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> event occurring before dosing event or intercurrent illness due wholly to factors other than drug treatment </td> </tr> </tbody> </table>	severity	criteria	1 mild	The adverse event is easily tolerated and does not interfere with daily activity.	2 moderate	The adverse event interferes with daily activity, but the subject is still able to function.	3 severe	The adverse event is incapacitating and requires medical intervention.	relationship to drug	criteria	1 definite	<ul style="list-style-type: none"> distinct temporal relationship with drug treatment known reaction to agent or chemical group, or predicted by known pharmacology event cannot be explained by patient's clinical state or other factors 	2 probable	<ul style="list-style-type: none"> reasonable temporal relationship with drug treatment likely to be known reaction to agent or chemical group, or predicted by known pharmacology event cannot easily be explained by patient's clinical state or other factors. 	3 possible	<ul style="list-style-type: none"> reasonable temporal relationship with drug treatment event could be explained by patient's clinical state or other factors. 	4 remote	<ul style="list-style-type: none"> poor temporal relationship with drug treatment event easily explained by patient's clinical state or other factors 	5 unrelated	<ul style="list-style-type: none"> event occurring before dosing event or intercurrent illness due wholly to factors other than drug treatment
severity	criteria																				
1 mild	The adverse event is easily tolerated and does not interfere with daily activity.																				
2 moderate	The adverse event interferes with daily activity, but the subject is still able to function.																				
3 severe	The adverse event is incapacitating and requires medical intervention.																				
relationship to drug	criteria																				
1 definite	<ul style="list-style-type: none"> distinct temporal relationship with drug treatment known reaction to agent or chemical group, or predicted by known pharmacology event cannot be explained by patient's clinical state or other factors 																				
2 probable	<ul style="list-style-type: none"> reasonable temporal relationship with drug treatment likely to be known reaction to agent or chemical group, or predicted by known pharmacology event cannot easily be explained by patient's clinical state or other factors. 																				
3 possible	<ul style="list-style-type: none"> reasonable temporal relationship with drug treatment event could be explained by patient's clinical state or other factors. 																				
4 remote	<ul style="list-style-type: none"> poor temporal relationship with drug treatment event easily explained by patient's clinical state or other factors 																				
5 unrelated	<ul style="list-style-type: none"> event occurring before dosing event or intercurrent illness due wholly to factors other than drug treatment 																				
<p>18. Статистичні методи</p>	<p><i>Фармакокінетика:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Зміни концентрацій досліджуваного препарату та його метаболіту у зразках плазми крові та сечі: Оцінювали послідовні зміни концентрацій досліджуваного препарату та його метаболіту у зразках плазми крові та сечі, а також загальну швидкість екскреції з сечею. Розрахунок фармакокінетичних параметрів досліджуваного препарату та його метаболіту з використанням некомпартментального методу: Наступні параметри були розраховані для досліджуваного лікарського засобу та його метаболіту з використанням некомпартментального методу, як зазначено в Повідомленні Національної ради з питань медицини та фармації № 796 «Керівництво з вивчення промисловості, фармакокінетики досліджуваного препарату»: C_{max}, t_{max}, AUC, AUC_{0-t}, $AUC_{0-t} / AUC_{t_{1/2}}$, k_{el}, швидкість виведення з сечею (UR), загальний кліренс (CL / F, розраховане лише для T-705), нирковий кліренс (CL_r), середній час підтримання концентрації (MRT) та об'єм розподілу (V_d / F, розрахований лише для T-705). Фактичні значення концентрації в плазмі використовувались для розрахунку C_{max} та t_{max}. Порівняння з розрахунком фармакокінетичних параметрів для здорових добровольців: Розраховано співвідношення фармакокінетичних параметрів для осіб похилого віку до фармакокінетичних параметрів для здорових дорослих суб'єктів та розглянуто вплив старіння на фармакокінетику. <p>Крім того, для дослідження дози використовували C_{max} та AUC, скориговані на масу тіла пропорційно дозі.</p> <ul style="list-style-type: none"> Оцінка стійкого стану для багаторазових доз шляхом моделювання концентрації T-705 у плазмі: На основі концентрацій у плазмі крові для одноразової дози моделювали очікуваний рівноважний стан та фармакокінетику багаторазових доз. 																				

	<p>Аналіз безпеки:</p> <ul style="list-style-type: none"> Вивчення побічних явищ: Побічні явища аналізували за допомогою MedDRA (Версія 9.1), а результати підсумовували.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові добровольці похилого віку віком від 65 років
20. Результати ефективності	<p><i>Фармакокінетичні висновки:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Середня концентрація Т-705 у плазмі крові досягла 19,96 та 47,60 мкг / мл через 0,5 години після прийому у групах по 400 та 800 мг відповідно і швидко знизилася в подальшому. Кумулятивна швидкість виведення з сечею Т-705 була невеликою незалежно від дози. Концентрація Т-705M1 протягом 24 годин після введення становила 81,4% та 73,5% у групах 400 та 800 мг відповідно. Середнє геометричне значення (CV) C_{max} Т-705 становило 22,14 мкг / мл (20,9%) і 47,29 мкг / мл (12,4%), а AUC - 58,63 мкг · год / мл (25,5%) і 149,93 мкг · год / мл (23,4%), у групах 400 та 800 мг відповідно. У групі 800 мг $t_{1/2}$ та MRT були дещо подовженими, але t_{max} та CLr були майже однаковими, у порівнянні з групою, що приймала 400 мг. <p>Коли результати у цьому клінічному дослідженні порівнювали з результатами введення Т-705а у здорових дорослих у дозі 400 та 800 мг, середні концентрації Т-705 та Т-705M1 у плазмі були вищими у осіб похилого віку, ніж у здорових дорослих як у 400, так і 800 мг. Співвідношення значень фармакокінетичних показників Т-705 у осіб похилого віку щодо показників у здорових дорослих становило 1,362 та 1,399 для C_{max} та 1,512 та 1,318 для AUC у групах по 400 та 800 мг відповідно. Ці показники Т-705M1 були подібними до Т-705, а CLr Т-705M1 був нижчим у пацієнтів похилого віку, ніж у здорових дорослих - 400 і 800 мг.</p> <ul style="list-style-type: none"> Моделювання змін концентрації в плазмі крові Т-705 за допомогою 2-компаратментальної моделі, що включає послідовні зміни k_{el}, припустили, що не буде помітного накопичення Т-705.
21. Результати безпеки	<p>Летальних випадків чи серйозних побічних явищ чи інших важливих побічних явищ не відбувалось. Число суб'єктів, які мали побічні явища, становила 16,7% (2/12, 2 випадки) у всіх суб'єктів, яким вводили Т-705. Два випадки побічних явищ були: збільшення вмісту β2-мікроглобуліну в сечі у 1 суб'єкта групи 400 мг та збільшення β-N-ацетил-D-глюкозаміндандази, що спостерігалось у 1 суб'єкта групи 800 мг. Обидва випадки були легкими і зникли без лікування. Жодних небажаних явищ у групі плацебо не відзначено.</p> <ul style="list-style-type: none"> Що стосується змін лабораторних результатів протягом досліджуваного періоду, рівень тригліцеридів дещо збільшився, а рівень креатинінфосфаткінази трохи знизився. Підвищення рівня тригліцеридів вважалось обумовленим різницею в харчуванні між періодом госпіталізації та до нього, а зменшення креатинінфосфаткінази було спричинено обмеженням фізичних вправ під час госпіталізації.

	• Що стосується життєво важливих показників, ЕКГ, фізикальних оглядів та порушень поведінки, клінічно значущих порушень, протягом періоду дослідження не було виявлено.
22. Висновок (заключення)	Зроблено висновок, що Т-705а не має фармакокінетичної різниці, яка може вплинути на безпеку, і що коригування дози залежно від віку є непотрібним, якщо він застосовується у літніх людей без вираженого порушення функції нирок.

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	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> 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	T705aJP106 Phase I, Multiple Oral Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Testicular Safety of T-705a in Healthy Volunteers
6. Phase of clinical trial	Phase I,
7. Clinical trial was held	Tokyo Heart Center, Osaki Hospital, Kanshinkai, Medical Incorporated Association From August 5, 2008 to November 3, 2008
8. Countries where the clinical trial was held	Japan
9. Number of subjects	16
10. Objective and secondary goals of the clinical trial	To evaluate the safety including testicular toxicity and pharmacokinetics of T-705a given as multiple oral doses for 5 days in Japanese adult healthy male volunteers
11. Clinical trial design	Randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple dose study
12. Main entry criteria	(a) Volunteers aged between 45 and 64 years, inclusive as of the date of informed consent; (b) Volunteers with a BMI of between 18.5 to 30 kg/m ² and with body weight of 58 kg or more

13. Studied drug, posology, strength	Group 1: T-705a 600 mg or matching placebo was given twice daily on Day 1, followed by once daily administration for 4 days. Group 2: T-705a 400 mg or matching placebo was given twice daily for 4 days, followed by once daily administration on Day 5.
14. Comparator, dosage, posology, strength	placebo
15. Concomitant therapy	No concomitant medication (including over-the-counter and Chinese herbal medicine) was allowed after the first study drug administration until completion of the examinations on Day 12 unless it was inevitable or the investigator deemed it necessary.
16. Efficacy Endpoints	<p>Criteria for evaluation:</p> <p>(1) Pharmacokinetics</p> <p>1) Plasma concentrations and urinary excretion versus time of T-705 and T-705M1</p> <p>2) Calculation of pharmacokinetic parameters for T-705 and T-705M1 using a non-compartmental method (first and last administrations)</p> <p>3) Calculation of accumulation index</p> <p>4) Comparison of the plasma drug concentrations between simulation and observation</p> <p>5) Estimation of daily AUC</p> <p>(2) Safety</p> <p>The investigator reviewed each adverse event and assessed its severity and causal relationship to the study drug. Adverse events were ranked on a 3-point severity scale (“Mild”, “Moderate”, or “Severe”) and on a 5-point grade scale (Grade 1 to 5) referring to the NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events v.3.0 (Japanese version JCOG/JSCO). If an adverse event did not match any of the grades, the grade was to be assessed by referring to the following Table 1 (Criteria for Severity Scale).</p> <p>“Mild”, “Moderate”, “Severe”, “Life-threatening or disabling” and “Death related to an adverse event” corresponded to “Grade 1”, “Grade 2”, “Grade 3”, “Grade 4”, and “Grade 5”, respectively.</p> <p>Causal relationship to the study drug was assessed as “1. Definite”, “2. Probable”, “3. Possible”, “4. Remote” or “5. Unrelated”. Adverse events assessed as 1 to 4 were regarded related to the study drug.</p>
17. Safety Endpoints	<p>2) Safety</p> <p>1) Evaluation of adverse events</p> <p>Adverse events were summarized using MedDRA/J Ver.11.0.</p> <p>2) Evaluation of testicular toxicity</p> <p>Endocrinological test results versus time were presented and examined comprehensively</p>
18. Statistical methods	<p>Statistical methods:</p> <p>(1) Pharmacokinetics</p> <p>1) Plasma concentrations and urinary excretion versus time of T-705 and T-705M1</p>

	<p>Changes versus time in the concentrations of T-705 and T-705M1 in plasma and urine as well as the cumulative urinary excretion ratio were presented.</p> <p>2) Calculation of pharmacokinetic parameters for T-705 and T-705M1 using a non-compartmental method (first and last administrations) The following parameters were calculated for T-705 and T-705M1 using a non-compartmental method. Summary statistics of the pharmacokinetic parameters were presented for the first dose on Day 1 and Day 5. C_{max}, AUC (AUC, AUC_{0-t}, AUC_{0-t}/AUC), t_{1/2}, t_{max}, UR, CL/F (for T-705 only), CL_r, MRT and V_d/F (for T-705 only) of T-705 and T-705M1</p> <p>3) Calculation of accumulation index Accumulation index was derived by dividing the C_{min} after Day 2 by C₁₂ on Day 1.</p> <p>4) Comparison of the plasma drug concentrations between simulation and observation Repeated simulations were performed to show plasma concentrations versus time and to compare with the actual observed values.</p> <p>5) Estimation of daily AUC Daily AUC versus time was estimated by simulation.</p>
19. Demographics of the studied population (gender, age, race as well)	Healthy Japanese male volunteers aged between 45 and 65 years, inclusive
20. Efficacy Results	<p>(1) Pharmacokinetic results</p> <p>1) In 600 mg (BID, QD) group, the mean plasma T-705 concentrations reached a peak immediately after administration and decreased without delay on all dosing days. In 400 mg (BID) group, the peak of mean plasma T-705 concentrations was steady over dosing day.</p> <p>2) The mean plasma concentrations of T-705M1 were lower compared to those of T-705.</p> <p>3) CL_r of T-705M1 was comparable between Day 1 and Day 5 for both 600 mg (BID, QD) and 400 mg (BID) groups, and the mean cumulative urinary excretion ratios in each dose interval were approximately 70% of dose for both 600 mg (BID, QD) and 400 mg (BID) groups throughout the treatment period. Urinary excretion ratios of T-705 were negligible.</p> <p>4) C_{max} and AUC_{0-t} of T-705 increased and t_{1/2} was a little prolonged in response to lowered CL/F following the last administration compared to the first administration in both 600 mg (BID, QD) and 400 mg (BID) groups. There were no remarkable changes in MRT in 600 mg (BID, QD) group, whereas MRT was a little prolonged in 400 mg (BID) group.</p> <p>5) Accumulation of plasma concentrations was observed in 400 mg (BID) group, not in 600 mg (BID, QD) group.</p> <p>6) The observed plasma T-705 concentrations were not well predicted by simulation using the PBPK model, whereas the observed plasma concentrations almost fit the predicted concentrations by simulation using the MBI-PK model. The simulation of the dosage and dose for the TL group of JP205 study demonstrated that the C_{max} and C_{min} values were almost constant on the second day of multiple administration and thereafter.</p> <p>7) The daily AUC values during multiple administration estimated by the MBI-PK model were almost comparable to the AUC on Day 1 in 600 mg (BID, QD) group, whereas they increased</p>

	under repeated administration in 400 mg (BID) group, The estimated AUC based on the dosage and dose of TL group of JP205 study was almost constant from Day 3 and thereafter
21. Safety Results	<p>1) There were no deaths, other serious adverse events or other significant adverse events in this study. All the reported adverse events were mild in intensity and resolved without requiring any action or treatment. The incidences of adverse events excluding unrelated to the study treatment were 16.7% (1/6, 1 event) in 600 mg (BID, QD) group and 16.7% (1/6, 7 events) in 400 mg (BID) group: one event of diarrhoea (16.7%, 1/6) in 600 mg (BID, QD) group judged to be “possibly related”, and 3 events of headache, 3 events of feeling hot, and one event of blood uric acid increased in 400 mg (BID) group judged to be “possibly related”. No adverse events were recognized following placebo treatment group.</p> <p>2) Beta-N-acetyl-D-glucosaminidase increased was observed in all the subjects receiving T-705a. Since a possible interference of T-705M1 to the NAG measurement was suspected, remeasurements were done, and interference of T-705M1 was suggested in all the subjects who observed Beta-N-acetyl-D-glucosaminidase increased.</p> <p>3) No changes in the testicular endocrinological tests relevant to the administration of T-705a were observed.</p> <p>4) There were no clinically significant findings in vital signs and 12-lead ECG throughout the study period</p>
22. Conclusions	The dosage and dose for JP205 study and the present study was appropriate judging by the foreseeable efficacy and testicular safety.

Applicant (Marketing Authorization holder)

Signature	
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	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> 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, кодовий номер клінічного випробування	T705aJP106 Фаза I, дослідження багаторазових пероральних доз препарату для оцінки фармакокінетики та безпеки впливу на репродуктивну систему чоловіків T-705a у здорових добровольців
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I,
7. Період проведення клінічного випробування	Tokyo Heart Center, Osaki Hospital, Kanshinkai, Medical Incorporated Association 3 5 серпня 2008 року по 3 листопада 2008 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Японія

9. Кількість досліджуваних	16
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити безпеку, включаючи тестикулярну токсичність та фармакокінетику T-705a, що застосовується у вигляді багаторазових пероральних доз протягом 5 днів, у японських дорослих здорових чоловіків-добровольців.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, багатодозове дослідження
12. Основні критерії включення	(a) Добровольці у віці від 45 до 64 років включно на момент підписання інформованої згоди; (b) Добровольці з ІМТ від 18,5 до 30 кг / м ² і з масою тіла 58 кг і більше
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Група 1: T-705a 600 мг або відповідне плацебо, давали двічі на день з 1-го дня з подальшим введенням один раз на день протягом 4 днів. Група 2: T-705a по 400 мг або плацебо, давали двічі на день протягом 4 днів з подальшим одноразовим введенням на 5 день.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо
15. Супутня терапія	Не застосовувалось жодних супутніх лікарських засобів (включаючи безрецептурні та китайські рослинні препарати) після введення першої дози досліджуваного препарату до завершення дослідження та 12 днів після його закінчення, якщо це не було необхідним або дослідник не визнав це необхідним.
16. Критерії оцінки ефективності	Критерії ефективності: (1) Фармакокінетика 1) Концентрація в плазмі крові та виведення із сечею в залежності від часу T-705 та T-705M1 2) Розрахунок фармакокінетичних параметрів для T-705 та T-705M1 за допомогою некомпартментального методу (перше та останнє застосування) 3) Розрахунок індексу накопичення 4) Порівняння концентрацій препарату у плазмі крові між моделюванням та спостереженням 5) Оцінка добового AUC (2) Безпека Дослідник розглядав кожну побічну реакцію та оцінював її тяжкість та причинний зв'язок із досліджуваним препаратом. Побічні ефекти класифікувались за 3-х бальною шкалою тяжкості («Легкий», «Помірний» або «Тяжкий») та за шкалою 5-бальної шкали оцінок (від 1 до 5) з посиланням на Загальні термінологічні критерії NCI щодо несприятливих явищ v.3.0 (японська версія JCOG / JSCO). Якщо побічна реакція не відповідала жодній з оцінок шкали, то оцінку визначали за посиланням на таблицю 1 (Критерії шкали тяжкості). «Легкий», «Помірний», «Тяжкий», «Загрожує життю або інвалідизує» та «Смерть, пов'язана з

	<p>побічним явищем» відповідали «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 як 1. «Достовірний», 2. «Ймовірний», 3. «Можливий», 4. «Віддалений» або 5. «Без достовірного зв'язку». Небажані явища, оцінені як 1-4, розглядалися як пов'язані з досліджуваним препаратом.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>2) Безпека</p> <p>1) Оцінка несприятливих явищ Побічні ефекти були узагальнені за допомогою MedDRA / J Ver.11.0.</p> <p>2) Оцінка тестикулярної токсичності Результати гормональних тестів в залежності від часу були представлені та вивчені комплексно.</p>
18. Статистичні методи	<p>Статистичні методи:</p> <p>(1) Фармакокінетика</p> <p>1) Концентрація в плазмі крові та виведення із сечею в залежності від часу розподілу T-705 та T-705M1 Були представлені зміни в залежності від часу розподілу T-705 та T-705M1 у плазмі крові та сечі, а також сукупний коефіцієнт виведення із сечею.</p> <p>2) Розрахунок фармакокінетичних параметрів для T-705 та T-705M1 із використанням некомпартментального методу (перше та останнє застосування) Наступні параметри були розраховані для T-705 та T-705M1, використовуючи некомпартментальний метод. Зведена статистика фармакокінетичних параметрів була представлена для першої дози на 1-й та 5-й день. C_{max}, AUC (AUC, AUC_{0-t}, AUC_{0-t} / AUC), $t_{1/2}$, t_{max}, UR, CL/F (лише для T-705), CLr, MRT та Vd/F (лише для T-705) T-705 та T-705M1</p> <p>3) Розрахунок індексу накопичення Індекс накопичення отримували діленням C_{min} після 2-го дня застосування на C_{12} на 1-й день застосування.</p> <p>4) Порівняння концентрацій лікарських препаратів у плазмі крові між моделюванням та спостереженням. Повторне моделювання проводили для того, щоб показати концентрацію у плазмі крові у часі та порівняти з фактичними значеннями при спостереженні.</p> <p>5) Оцінка добової AUC Щоденну AUC у порівнянні з часом оцінювали шляхом моделювання.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Здорові японські чоловіки-добровольці віком від 45 до 65 років включно.</p>
20. Результати ефективності	<p>(1) Фармакокінетичні результати</p> <p>1) У групі застосовували 600 мг (BID, QD) середні концентрації T-705 у плазмі крові досягли свого піку відразу після введення та без затримки зменшувались протягом усіх днів прийому препарату. У групі що застосовували 400 мг (BID) пік середніх концентрацій T-705 у плазмі крові був стабільним протягом доби дозування.</p> <p>2) Середні плазмові показники концентрації T-705M1 були нижчими порівняно з рівнем концентрації T-705.</p>

	<p>3) CLr T-705M1 був порівняний між 1-м днем і 5-м днем як для груп по 600 мг (BID, QD), так і для 400 мг (BID), а середні кумулятивні коефіцієнти виведення із сечею в кожному інтервалі доз становили приблизно 70% дози для як групи 600 мг (BID, QD), так і 400 мг (BID) протягом усього періоду лікування. Коефіцієнти виведення з сечею T-705 були незначними.</p> <p>4) C_{max} та AUC_{0-t} T-705 зросли, а $t_{1/2}$ трохи подовжився у відповідь на зниження рівня CL/F після останнього прийому препарату порівняно з першим введенням як 600 мг (BID, QD), так і 400 мг (BID). Не було помітних змін у MRT у групі 600 мг (BID, QD), тоді як MRT була трохи подовженою у групі 400 мг (BID).</p> <p>5) Накопичення плазмових концентрацій спостерігалось у групі 400 мг (BID), а не в групі 600 мг (BID, QD).</p> <p>6) Концентрації T-705 за яким спостерігали у плазмі крові не були добре спрогнозовані методом моделювання за допомогою моделі РВРК, тоді як концентрації в плазмі крові в дослідженні майже відповідали прогнозованим змодельованим концентраціям за допомогою моделі МВІ-РК. Моделювання дозування та дози для групи TL у дослідженні JP205 продемонструвало, що значення C_{max} та C_{min} були майже постійними на другий день багаторазового введення.</p> <p>7) Добові значення AUC під час багаторазового введення, оцінені за моделлю МВІ-РК, були майже співвідносними з AUC на 1-й день у групі по 600 мг (BID, QD), тоді як при повторному введенні у групі по 400 мг (BID), вони збільшувалися, оцінка AUC на основі дозування та доза групи TL у дослідженні JP205 були майже постійними з 3-го дня та після нього</p>
21. Результати безпеки	<p>1) У цьому дослідженні не було летальних випадків, серйозних побічних явищ чи інших побічних явищ. Усі побічні явища, про які повідомлялося, були слабкими за інтенсивністю та вирішувались, не вимагаючи ніяких дій чи лікування. Частота виникнення побічних явищ, за винятком не пов'язаних із досліджуваним препаратом, становила 16,7% (1/6, 1 випадок) у групі 600 мг (BID, QD) та 16,7% (1/6, 7 випадків) у групі 400 мг (BID): один випадок діареї (16,7%, 1/6) у групі 600 мг (BID, QD), яку вважають "можливо пов'язаною", і 3 випадки головного болю, 3 випадки відчуття жару та один випадок підвищення рівня сечової кислоти в крові, група, що приймала 400 мг (BID), вважається "можливо пов'язаними". У групі плацебо не було виявлено жодних небажаних явищ.</p> <p>2) Підвищення рівня бета-N-ацетил-D-глюкозамінідази спостерігалось у всіх суб'єктів, які отримували T-705a. Оскільки підозрювали можливий вплив з боку T-705M1 на показники NAG, були проведені повторні вимірювання, і було виявлено, що T-705M1 впливає на збільшення рівня бета-N-ацетил-D-глюкозамінідази, яке спостерігали у всіх суб'єктів.</p> <p>3) Жодних змін в гормональних тестикулярних тестах, що стосуються введення T-705a, не спостерігалось.</p> <p>4) Протягом досліджуваного періоду не було клінічно значущих змін результатів щодо життєво важливих показників та ЕКГ у 12 відведеннях.</p>

22. Висновок (заключення)	Дозування та доза для дослідження JP205 та цього дослідження були відповідними, можна говорити про ефективності та тестикулярну безпеку.
------------------------------	--

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)

*Перш ніж*ЗГІДНО З
ОРИГІНАЛОМ*Ровне*

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	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> 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	T705aJP107 Phase 1, Multiple Oral Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of T-705a in Healthy Elderly Volunteers
6. Phase of clinical trial	Phase I,
7. Clinical trial was held	CPC Clinic, Medipolis Medical Research Institute From September 29, 2008 to April 23, 2009
8. Countries where the clinical trial was held	Japan
9. Number of subjects	16
10. Objective and secondary goals of the clinical trial	To evaluate the safety, tolerability and pharmacokinetics of multiple doses of T-705a for 5 days in healthy elderly volunteers.
11. Clinical trial design	Multiple oral dose study
12. Main entry criteria	a) Volunteers aged ≥ 65 years on the day of consent. b) Volunteers with a BMI of between 18.5 and 30 kg/m ² c) Female volunteers who have been post-menopausal for at least 2 years.

13. Studied drug, posology, strength	<p>The dosing interval for twice-daily dosing was 12 hours.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Group 1 (600 mg × twice/day for 1 day + 600 mg × once/day for 4 days) 6 T-705a tablets [100] or placebo tablets twice daily for 1 day followed by 6 T-705a tablets [100] or placebo tablets once daily for 4 days • Group 2 (400 mg × twice/day for 4 days + 400 mg × once/day for 1 day) 4 T-705a tablets [100] or placebo tablets twice daily for 4 days followed by 4 T-705a tablets [100] or placebo tablets once daily for 1 day
14. Comparator, dosage, posology, strength	placebo
15. Concomitant therapy	No concomitant medication (including over-the-counter and Chinese herbal medicine) was allowed after the first study drug administration until completion of the examinations
16. Efficacy Endpoints	<p>(1) Pharmacokinetics</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Plasma concentrations and urinary excretion of T-705 and T-705M1 versus time 2) Pharmacokinetic parameters of T-705 and T-705M1 using a non-compartmental method (first and last doses) 3) Comparison of plasma concentrations versus time and pharmacokinetic parameters in healthy elderly and healthy non-elderly volunteers 4) Comparison of simulated plasma concentrations and actual plasma concentrations
17. Safety Endpoints	<p>The investigators assessed the severity and causality of adverse events that occurred during the clinical study.</p> <p>Adverse events were ranked on a 3-point severity scale (“Mild,” “Moderate,” or “Severe”) by referring to the Criteria for Severity Scale and on a 5-point grade scale (Grade 1 to 5) by referring to the NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events v.3.0 (Japanese version JCOG/JSCO). If an adverse event did not match any of the grades, the grade was to be assessed by referring to the Criteria for Severity Scale. “Mild,” “Moderate,” “Severe,” “Life-threatening or disabling,” and “Death related to an adverse event” corresponded to “Grade 1,” “Grade 2,” “Grade 3,” “Grade 4,” and “Grade 5,” respectively.</p> <p>Causal relationship to the test drug was assessed as “1. Definite,” “2. Probable,” “3. Possible,” “4. Remote” or “5. Unrelated” by referring to the Criteria for Causal Relationship to the Test Drug. Adverse events assessed as 1 to 4 were regarded related to the test drug.</p>
18. Statistical methods	<p>(1) Pharmacokinetic analysis</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Plasma concentrations and urinary excretion of T-705 and T-705M1 versus time <p>Plasma concentrations versus time, urinary excretion versus time and cumulative urinary excretion rates were presented.</p> <ol style="list-style-type: none"> 2) Calculation of pharmacokinetic parameters of T-705 and T-705M1 using a non-compartmental method The parameters of T-705 and T-705M1 listed below were calculated using a non-compartmental method. Summary statistics of the pharmacokinetic parameters were calculated for different

	<p>times of administration (i.e., first dose on Day 1 and Day 5). The following pharmacokinetic parameters were calculated: For T-705 and T-705M1: C_{max}, AUC (AUC, AUC_{0-t}, and AUC_{0-t}/AUC), t_{1/2}, t_{max}, urinary excretion rate, CL/F (only T-705), CL_r, MRT, and V_d/F (only T-705)</p> <p>3) Comparison of pharmacokinetics in healthy elderly and healthy non-elderly volunteers The drug concentration data for healthy non-elderly and healthy elderly volunteers obtained in Study JP106 were used to compare plasma concentrations versus time and pharmacokinetic parameters.</p> <p>4) Comparison of simulated plasma concentrations with actual values A simulation of multiple doses was conducted. The simulated plasma concentrations versus time was presented and compared with actual values.</p> <p>(2) Safety analysis Adverse events were coded using MedDRA/J version 11.0 and tabulated.</p>
19. Demographics of the studied population (gender, age, race as well)	Healthy Japanese male volunteers aged ≥ 65 years on the day of consent.
20. Efficacy Results	<p>1) Mean plasma concentrations of T-705 in the 600 mg (BID, QD) group and 400 mg (BID) group increased rapidly following administration, and eliminated without delay. Mean trough plasma concentrations of T-705 in the 600 mg (BID, QD) group did not increase on subsequent dosing days, but increased on subsequent dosing days by multiple doses in the 400 mg (BID) group. Mean plasma concentrations of T-705M1 in the 600 mg (BID, QD) group and 400 mg (BID) group were lower than T-705.</p> <p>2) Mean cumulative urinary excretion rates of T-705M1 were 74.4% in the 600 mg (BID, QD) group and 73.5% in the 400 mg (BID) group. These rates in the two groups were similar. Mean cumulative urinary excretion rates of T-705 in the 600 mg (BID, QD) group and 400 mg (BID) group were less than 1%.</p> <p>3) A comparison of pharmacokinetic parameters of T-705 between after the first dose on Day 1 and after the final dose on Day 5 in the 600 mg (BID, QD) group and 400 mg (BID) group revealed that C_{max} and AUC_{0-t} increased due to a decrease in CL/F, while CL_r remained unchanged. In both the 600 mg (BID, QD) group and 400 mg (BID) group, the CL_r of T-705M1 after the first dose on Day 1 was similar to that after the final dose on Day 5.</p> <p>4) A comparison of the pharmacokinetic parameters of T-705 in elderly and non-elderly subjects revealed that AUC on Day 5 in elderly subjects was, compared to non-elderly subjects, approximately 1.4-fold higher in the 600 mg (BID, QD) group and approximately 1.8-fold higher in the 400 mg (BID) group. CL/F was approximately 0.7-fold lower in the 600 mg (BID, QD) group and approximately 0.5-fold lower in the 400 mg (BID) group. With regard to T-705M1, AUC on Day 5 in elderly subjects was, compared to non-elderly subjects, approximately 1.5-fold higher in the 400 mg (BID) group. CL_r was slightly lower, at 0.9-fold, in both the 600 mg (BID, QD) group and 400 mg (BID) group. Similar findings were observed in a comparison of elderly and non-elderly male volunteers.</p> <p>5) A simulation in the 600 mg (BID, QD) group and 400 mg (BID) group using an MBI-PK model showed that actual T-705 plasma concentrations</p>

	<p>were comparable to the simulated plasma concentrations. As a result of a simulation using the same model for the dosage of the TL group in Study JP205 (400 mg twice daily for 2 days followed by once daily for 3 days), plasma concentrations of T-705 were estimated to reach the steady-state concentrations after Day 4. The estimated daily AUC is thought to be kept in a steady state after Day 3.</p> <p>6) No evidence of accumulation was observed in the 600 mg (BID, QD) group. The estimated daily AUC was similar to that observed on Day 1 of the multiple-dose period. In contrast, mean coefficients of accumulation in the 400 mg (BID) group were approximately 21 on Day 2, approximately 22 on Day 3, and approximately 35 on Day 4. The 400 mg (BID) administration was thought to have accumulation because the estimated daily AUC increased during the period when the subjects received twice daily administration.</p>
21. Safety Results	<p>1) No deaths, other serious adverse events, or other significant adverse events were reported.</p> <p>Three adverse events were reported in 2 subjects (2/6 subjects, 33.3%) in the 400 mg (BID) group, 1 event was reported in 1 subject (1/4 subjects) in the placebo group, and no adverse events were reported in the 600 mg (BID, QD) group. All adverse events were mild in severity. Adverse events related to the test drug in T-705a administration group were reported in 16.7% (1/6 subjects, 2 events) in the 400 mg (BID) group. These events were blood fibrinogen increased and C-reactive protein increased.</p> <p>2) There were no findings attributable to T-705a administration in endocrinological tests.</p> <p>3) There were no clinically significant findings in vital signs or 12-lead ECG during the study period.</p>
22. Conclusions	<p>Plasma concentrations of T-705 increased with aging, but the incidence of adverse events did not increase, or there were no findings in clinical laboratory values or vital signs. The doses of T-705a administered to elderly persons therefore need not to be adjusted.</p>

Applicant (Marketing Authorization holder)

Signature	
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	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> 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, кодовий номер клінічного випробування	T705aJP107 Фаза 1, дослідження прийому багаторазових пероральних доз препарату для оцінки безпеки, переносимості та фармакокінетики T-705a у здорових добровольців похилого віку
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I,
7. Період проведення клінічного випробування	CPC Clinic, Medipolis Medical Research Institute 3 29 вересня 2008 року по 23 квітня 2009 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Японія

9. Кількість досліджуваних	16
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити безпеку, переносимість та фармакокінетику прийому багаторазових доз T-705a протягом 5 днів у здорових добровольців похилого віку.
11. Дизайн клінічного випробування	Дослідження багаторазового прийому доз препарату.
12. Основні критерії включення	а) Добровольці віком ≥ 65 років на момент підписання інформованої згоди. б) Добровольці з ІМТ від 18,5 до 30 кг / м ² в) Жінки-добровольці, які перебувають у постменопаузі щонайменше 2 роки.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Інтервал між дозуванням при прийомі двічі на день становив 12 годин. • Група 1 (600 мг \times двічі/день 1 день, потім 600 мг \times один раз/день протягом 4 днів) 6 таблеток T-705a [100] або таблетки плацебо двічі на день 1 день, потім 6 таблеток T-705a [100] або таблетки плацебо один раз на день протягом 4 днів • Група 2 (400 мг \times двічі/день протягом 4 днів, потім 400 мг \times один раз/день 1 день) 4 таблетки T-705a [100] або таблетки плацебо двічі на день протягом 4 днів, потім 4 таблетки T-705a [100] або таблетки плацебо один раз на день 1 день
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо
15. Супутня терапія	Після першого введення досліджуваного препарату до завершення дослідження не дозволялося приймати інші лікарські препарати (включаючи безрецептурні та китайські рослинні препарати).
16. Критерії оцінки ефективності	(1) Фармакокінетика 1) Концентрація в плазмі крові та екскреція з сечею T-705 та T-705M1 в часовій залежності 2) Фармакокінетичні параметри T-705 та T-705M1 із використанням некомпартментальний методу (перша та остання дози прийому) 3) Порівняння концентрацій у плазмі крові в залежності від часу та фармакокінетичними параметрами в здорових людей похилого віку та здорових добровольців середнього віку. 4) Порівняння модельованих концентрацій у плазмі крові та фактичних концентрацій у плазмі крові
17. Критерії оцінки безпеки	Дослідники оцінювали тяжкість та причини побічних явищ, які мали місце під час клінічного дослідження. Небажані явища класифікувались за 3-бальною шкалою тяжкості ("Легкі", "Помірної тяжкості" або "Тяжкі"), посиляючись на Критерії шкали тяжкості та за 5-бальною шкалою (від 1 до 5), посиляючись на загальні термінологічні критерії NCI щодо побічних явищ v.3.0 (японська версія JCOG / JSCO). Якщо побічне явище не відповідає

	<p>жодній оцінці, його оцінювали за посиланням на шкалу критеріїв тяжкості. «Легкий», «Помірний», «Тяжкий», «Загрожує життю чи призводить до інвалідизації» та «Смерть, пов'язана з побічним явищем» відповідали «1-му ступеню», «2-му ступеню», «3-му ступеню», «4-му ступеню», «5-му ступеню» відповідно.</p> <p>Причинно-наслідковий зв'язок із досліджуваним препаратом оцінювали як 1. «Достовірний», 2. «Ймовірний», 3. «Можливий», 4. «Віддалений» або 5. «Без достовірного зв'язку». Небажані явища, оцінені як 1-4, розглядалися як пов'язані з досліджуваним препаратом.</p>
18. Статистичні методи	<p>(1) Фармакокінетичний аналіз</p> <p>1) Концентрація в плазмі крові та виведення з сечею Т-705 та Т-705М1 в залежності від часових проміжків.</p> <p>Були представлені рівні концентрації в плазмі крові в залежності від часу виведення з сечею, по відношенню до часу кумулятивної швидкості виведення з сечею.</p> <p>2) Розрахунок фармакокінетичних параметрів Т-705 та Т-705М1 з використанням некомпартментального методу. Параметри Т-705 та Т-705М1, перелічені нижче, були розраховані з використанням некомпартментального методу. Зведені статистичні дані щодо фармакокінетичних параметрів були розраховані для різних часових проміжків прийому препарату (тобто, першої дози на 1-й день та 5-й день). Розраховані такі фармакокінетичні параметри: Для Т-705 та Т-705М1: C_{max}, AUC (AUC, AUC_{0-t} та AUC_{0-t}/AUC), $t_{1/2}$, t_{max}, швидкість виведення із сечею, CL/F (лише для Т-705), CLr, MRT, і Vd/F (лише для Т-705)</p> <p>3) Порівняння фармакокінетики у здорових людей похилого віку та здорових добровольців середнього віку. Дані про концентрацію препаратів для здорових добровольців середнього віку та здорових людей похилого віку, отримані в дослідженні JP106, використовувались для порівняння концентрацій у плазмі крові з часом та фармакокінетичними параметрами.</p> <p>4) Порівняння змодельованих концентрацій у плазмі крові з фактичними значеннями.</p> <p>Було проведено моделювання прийому багаторазових пероральних доз препарату. Було представлено змодельовані концентрації в плазмі крові в залежності від часового проміжку та порівняно з фактичними даними.</p> <p>(2) Аналіз безпеки</p> <p>Побічні явища кодувались за допомогою MedDRA / J версії 11.0 та були зведені у таблиці.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові японські добровольці-чоловіки віком ≥ 65 років на момент підписання інформованої згоди.
20. Результати ефективності	1) Середні концентрації Т-705 у плазмі крові у групах що приймали 600 мг (BID, QD) та 400 мг (BID) у плазмі крові швидко зростали після прийому та елімінувались без затримки. Середні мінімальні концентрації Т-705 у плазмі крові у групі 600 мг (BID, QD) не збільшувались у наступні дні дозування, але зростати при прийомі

	<p>багаторазових пероральних дозу групі 400 мг (BID). Середні концентрації T-705M1 у плазмі крові у групі 600 мг (BID, QD) та 400 мг (BID) у плазмі були нижчими, ніж T-705.</p> <p>2) Середні сукупні показники виведення із сечею T-705M1 становили 74,4% у групі, що отримувала 600 мг (BID, QD), і 73,5% у групі, що вживала 400 мг (BID). Ці показники в двох групах були подібними. Середні сукупні показники виведення з сечею T-705 у групі з 600 мг (BID, QD) та 400 мг (BID) були менше 1%.</p> <p>3) Порівняння фармакокінетичних параметрів T-705 між першою дозою на 1-й день та після останньої дози на 5-й день у групі 600 мг (BID, QD) та групі 400 мг (BID) показало, що C_{max} та AUC_{0-t} збільшився за рахунок зменшення CL/F, тоді як CLr залишився незмінним. І в групі 600 мг (BID, QD), і в групі 400 мг (BID) CLr T-705M1 після першої дози на 1-й день був подібним до такої після прийому останньої дози на 5-й день.</p> <p>4) Порівняння фармакокінетичних параметрів T-705 у пацієнтів похилого та середнього віку показало, що AUC на 5-й день у пацієнтів літнього віку було порівняне з пацієнтами середнього віку, приблизно в 1,4 рази вищою в 600 мг (BID, QD) і приблизно в 1,8 рази вище у групі 400 мг (BID). CL/F був приблизно в 0,7 рази нижчим у групі 600 мг (BID, QD) та приблизно в 0,5 рази нижче у групі 400 мг (BID). Що стосується T-705M1, AUC на 5-й день у пацієнтів похилого віку було порівняне з пацієнтами середнього віку приблизно в 1,5 рази вищою у групі 400 мг (BID). CLr був дещо нижчим, 0,9-кратним, як у групі 600 мг (BID, QD), так і в групі 400 мг (BID). Подібні висновки спостерігалися при порівнянні добровольців чоловічої статі похилого та середнього віку.</p> <p>5) Моделювання в групах 600 мг (BID, QD) та 400 мг (BID) з використанням моделі MBI-ПК показало, що фактичні концентрації T-705 у плазмі крові були порівняні із змодельованими концентраціями в плазмі крові. В результаті моделювання з використанням тієї ж моделі для дозування групи TL у дослідженні JP205 (400 мг двічі на день протягом 2 днів з подальшим використанням 1 раз на день протягом 3 днів), концентрація T-705 у плазмі крові, за оцінками, досягала стабільного стану після 4-го дня. Вважається, що передбачувана добова AUC підтримується в рівноважному стані після 3-го дня від початку прийому.</p> <p>6) У групі що приймала 600 мг (BID, QD) не спостерігалось жодних доказів накопичення. Розрахована добова AUC була подібною до тієї, що спостерігалась від 1-го дня прийому багаторазових пероральних доз. На відміну від цього, середні коефіцієнти накопичення у групі 400 мг (BID) становили приблизно 21 на 2-й день, приблизно 22 на 3-й день і приблизно 35 на 4-й день. Вважалось, що введення по 400 мг (BID) накопичувало препарат, оскільки добова AUC збільшувалась у період, коли суб'єкти отримували препарат двічі на день.</p>
21. Результати безпеки	<p>1) Не повідомлялося про летальні випадки, інші серйозні побічні явища та будь які інші побічні явища.</p> <p>Повідомлялося про три випадки побічних явищ у 2 суб'єктів (2 з 6 суб'єктів, 33,3%) у групі по 400 мг (BID), про 1 випадок повідомлялося у 1 суб'єкта (1 з 4 суб'єктів) у групі плацебо, і не</p>

	<p>повідомлялося про побічні явища у групі 600 мг (BID, QD). Усі побічні ефекти були легкими за ступенем тяжкості. Побічні явища, пов'язані з випробуваним препаратом, у групі введення Т-705а були зареєстровані у 16,7% (1 з 6 суб'єктів, 2 випадки) у групі з 400 мг (BID). Ці події призвели до збільшення фібриногену в крові та збільшення рівня С-реактивного білка.</p> <p>2) В гормональних тестах не було виявлено жодних змін, пов'язаних із введенням Т-705а.</p> <p>3) Протягом досліджуваного періоду не було клінічно значущих даних щодо змін життєво важливих показників або змін в ЕКГ у 12 відведеннях.</p>
22. Висновок (заключення)	Концентрації Т-705 у плазмі крові збільшувались зі збільшенням віку добровольців, але частота побічних явищ не зростала, або не було виявлено змін клініко-лабораторних або життєво важливих показників. Тому дози Т-705а, призначені літнім людям, не потребують коригування.

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)

