

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	<b>Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier)</b>
5. Full name of clinical trials, code number of clinical trial	<b>T705aJP108</b> <b>Theophylline concomitant study on the pharmacokinetics of T-705a and theophylline</b>
6. Phase of clinical trial	Phase I,
7. Clinical trial was held	Bio-Iatric Center, Research Center for Clinical Pharmacology, Kitasato University From February 7, 2009 to March 30, 2009
8. Countries where the clinical trial was held	Japan
9. Number of subjects	10
10. Objective and secondary goals of the clinical trial	The primary objective is to evaluate the effects of drug-drug interactions between T-705a and theophylline on their pharmacokinetics, safety and tolerability, by comparing pharmacokinetic parameters of theophylline when administered alone and concomitantly with T-705a, as well as the pharmacokinetic parameters of T-705 and T-705M1, which is the metabolite of T-705, when administered alone and concomitantly with theophylline in healthy adult Japanese males.
11. Clinical trial design	An open-label add-on study

12. Main entry criteria	Over 45 and less than 65 years old (at the time of consent acquisition) b) Subjects with a BMI within the range of 18.5 – 30.0 kg/m <sup>2</sup> and who weigh over 58 kg
13. Studied drug, posology, strength	Study drug, Lot No.: T-705a Tablet [100]: LC502F100 Theodur Tablet 200mg: Q160 Dose and mode of administration: (1) Dose The specified test drug was orally administered between meals (at least two hours after a meal, with an additional wait of at least one hour for the next meal) together with about 240 mL of water within a time period of 60 seconds. 1) T-705a T-705a was orally administered between meals at 600 mg (6 tablets) twice in the morning and evening on Day 6*, 600 mg (6 tablets) once in the morning from Day 7 to Day 10, 600 mg (6 tablets) twice in the morning and evening on Day 24 and 600 mg (6 tablets) once in the morning on Day 25, respectively. *: Day 1 = Starting day of theophylline administration 2) Theophylline Theophylline was orally administered between meals at 200 mg (1 tablet) twice in the morning and evening from Day 1 to Day 9 and once in the morning on Day 10, respectively.
14. Comparator, dosage, posology, strength	--
15. Concomitant therapy	(1) Concomitant drugs The use of any medicines (including prescription medicines, nonprescription drugs, and Chinese herbal medicine) other than the test drug is prohibited from Day 1 until the follow-up test (Day 31 to Day 33). If the investigator does employ another drug, it is necessary to enter the name of the drug used, its dosing regimen, daily dose level, dosing period and purpose, in the CRF. If the investigator considers that the reason for the use of concomitant drugs meets the criteria for study discontinuation, the subjects will be withdrawn from the study. (2) Concomitant therapy The use of therapies that may impact the safety and pharmacokinetics of the test drug is prohibited from Day 1 until the follow-up test (Day 31 to Day 33). If the investigator does employ such a therapy, it is necessary to enter the name of the therapy, its method, period and purpose, in the CRF. If the investigator considers that the reason for the therapy meets criteria for study discontinuance, the subjects will be withdrawn from the study.
16. Efficacy Endpoints	Pharmacokinetics: The geometric mean ratios (concomitant administration/single administration) of AUC <sub>0-12</sub> and C <sub>max</sub> and their 90% confidence interval (CI) were calculated. The value of the 90% CI, and whether or not it fell within the range of 0.8 – 1.25, was one of the evaluation items used to determine the presence or absence of drug interaction.
17. Safety Endpoints	Safety:



	<p>The severity of symptoms was rated on a three-category scale: "Mild" "Moderate" and "Severe", in accordance with the Criteria for Symptom Severity Evaluation, and on a five-grade scale from "Grade 1" to "Grade 5" in accordance with the Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 in the Japanese JCOG/JSCO version.</p> <p>In cases where the five-grade scale evaluation was not applicable, grading was conducted based on the rating according to the Criteria for Symptom Severity Evaluation. "Mild" was considered to be equivalent to "Grade 1", "Moderate" to "Grade 2", "Severe" to "Grade 3", "Life-threatening or disabling" to "Grade 4" and "Death" to "Grade 5".</p> <p>The causal relationship to the study drug was rated on a five-category scale (1: definitely related, 2: probably related, 3: possibly related, 4: remotely related, and 5: unrelated) in accordance with the Criteria for Judgment of Causal Relationship of Adverse Events. Adverse events whose causal relationship to the study drug were rated as category 1 though 4 were counted as adverse events whose causal relationships to the study drug could not be ruled out.</p>
<p>18. Statistical methods</p>	<p>Pharmacokinetic analysis</p> <p>(1) Time course of drug concentration in plasma</p> <p>1) Time course of theophylline concentration in plasma on Days 5, 7 and 10 was shown.</p> <p>2) Time course of T-705 and T-705M1 concentration in plasma on Days 6, 7, 10, 24 and 25 was shown.</p> <p>(2) Calculation of pharmacokinetic parameters by the non-compartmental method</p> <p>1) Pharmacokinetic parameters of theophylline on Days 5, 7 and 10 were calculated.</p> <p>Summary statistics of pharmacokinetic parameters were calculated on each day of drug administration.</p> <p>The calculated pharmacokinetic parameters included C<sub>max</sub>, t<sub>max</sub>, AUC<sub>0-12</sub>, and CL/F.</p> <p>2) Pharmacokinetic parameters of T-705 and T-705M1 on Days 6, 7, 10, 24 and 25 were calculated.</p> <p>Summary statistics of pharmacokinetic parameters were calculated on each day of drug administration.</p> <p>The calculated pharmacokinetic parameters included C<sub>max</sub>, AUC (AUC, AUC<sub>0-12</sub>), AUC<sub>0-12</sub>/AUC, t<sub>1/2</sub>, t<sub>max</sub>, CL/F (only unchanged drug), MRT and V<sub>d</sub>/F (only unchanged drug).</p> <p>(3) Calculation of geometric mean ratios (concomitant administration/single administration) and 90% CIs of AUC<sub>0-12</sub> and C<sub>max</sub></p> <p>1) For the AUC<sub>0-12</sub> and C<sub>max</sub> of theophylline, the geometric mean ratios of Day 10 to Day 5 and their 90% CIs were calculated.</p> <p>2) For the AUC<sub>0-12</sub> and C<sub>max</sub> of theophylline, the geometric mean ratios of Day 7 to Day 5 and their 90% CIs were calculated.</p> <p>3) For the AUC<sub>0-12</sub> and C<sub>max</sub> of T-705 and T-705M1, the geometric mean ratios of Day 6 to Day 24 and their 90% CIs were calculated.</p> <p>4) For the AUC<sub>0-12</sub> and C<sub>max</sub> of T-705 and T-705M1, the geometric mean ratios of Day 7 to Day 25 and their 90% CIs were calculated.</p> <p>Safety analysis</p> <p>Assessment of adverse events</p>

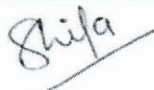


	Individual adverse events reported are renamed according to MedDRA/J (Ver. 11.0) and tabulated.
19. Demographics of the studied population (gender, age, race as well)	Healthy adult Japanese males who were over 45 and less than 65 years of age. (East Asian)
20. Efficacy Results	<p>Pharmacokinetic results:</p> <p>For the C<sub>max</sub> and AUC<sub>0-12</sub> of T-705, the geometric mean ratios (90% CI) of the first day of concomitant administration (Day 6) to the first day of T-705a single administration (Day 24) were 1.327 (1.192 – 1.477) and 1.270 (1.151 – 1.401), respectively; their 90% CIs did not fall inside the predetermined range of 0.8 – 1.25. The geometric mean ratios (90% CI) of the second day of concomitant administration (Day 7) to the second day of single administration (Day 25) were 1.029 (0.918 – 1.153) and 1.167 (1.039 – 1.311) respectively; the 90% CI for the geometric mean of AUC<sub>0-12</sub> did not fall inside the predetermined range.</p> <p>For the C<sub>max</sub> and AUC<sub>0-12</sub> of T-705M1, the 90% CI for the geometric mean ratios of the first day of concomitant administration (Day 6) to the first day of T-705a single administration (Day 24) did not fall inside the predetermined range of 0.8 – 1.25. However, the 90% CI for the geometric mean ratios of the second day of concomitant administration (Day 7) to the second day of single administration (Day 25) did fall inside the predetermined range.</p> <p>For the C<sub>max</sub> and AUC<sub>0-12</sub> of theophylline, the geometric mean ratios (90% CI) of the second day of concomitant administration (Day 7) to the fifth day of theophylline single administration (Day 5), as well as those of the fifth day of concomitant administration (Day 10) to the fifth day of theophylline single administration (Day 5), were 0.925 (0.850 – 1.007), 0.915 (0.865 – 0.969), 0.985 (0.937 – 1.035) and 0.966 (0.908 – 1.028) respectively. All of the 90% CIs for both geometric mean ratios fell inside the predetermined range of 0.8 – 1.25.</p>
21. Safety Results	<p>(1) No deaths, serious adverse events or other significant adverse events occurred. The incidence of adverse events was 80.0% (21 events in 8/10 subjects). The incidence of the adverse events whose causal relationships to the study drug could not be ruled out was 60% (12 events in 6/10 subjects): 8 events of increased blood uric acid in 6 subjects, and 4 events of decreased urine uric acid in 4 subjects. All of the adverse events were mild and resolved without treatment.</p> <p>(2) The level of blood uric acid began to increase after theophylline single administration and increased remarkably after concomitant administration of T-705a and theophylline. Blood uric acid level returned to normal during the washout period, but again increased after T-705 single administration. In addition, the urine uric acid level decreased on the third day of concomitant administration in 4 of 6 subjects whose blood uric acid increased.</p> <p>The uric acid clearance/creatinine clearance ratio decreased temporarily. It is believed that T-705a or theophylline, or both, had some influence on the ability to excrete uric acid, resulting in the change in blood uric acid levels.</p> <p>(3) There were no clinically significant changes in vital signs and 12-lead ECG reported throughout the study period.</p>



22. Conclusions	It was noted that the amount of T-705 exposure to the body increased under concomitant administration with theophylline, but the increase was mild. No safety issues were observed and no adjustment of T-705a dosage was necessary. However, careful monitoring for a possible increase in blood uric acid level is recommended during concomitant administration.
-----------------	---

**Applicant (Marketing Authorization holder)**

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

Копія згідно  
  
 Голова Регістрації  
 Регістрація І.Б.

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	<b>T705aJP108</b> <b>Дослідження фармакокінетики при одночасному прийомі теофіліну та T-705a.</b>
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I,
7. Період проведення клінічного випробування	Bio-Iatric Center, Research Center for Clinical Pharmacology, Kitasato University З 7 лютого 2009 року по 30 березня 2009 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Японія



9. Кількість досліджуваних	10
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою є оцінка лікарських взаємодій між Т-705а та теофіліном та вплив на їх фармакокінетику, безпеку та переносимість шляхом порівняння фармакокінетичних параметрів теофіліну при введенні окремо та одночасно з Т-705а, а також фармакокінетичних параметрів Т-705 та Т-705М1, який є метаболітом Т-705, при введенні окремо та одночасно з теофіліном здоровим дорослим японським чоловікам.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите додаткове дослідження
12. Основні критерії включення	Старше 45 і менше 65 років (на момент підписання інформованої згоди) в) Суб'єкти з ІМТ в межах 18,5 - 30,0 кг / м <sup>2</sup> і вагою понад 58 кг
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Досліджуваний препарат, № партії: Т-705а таблетки [100]: LC502F100 Таблетка Теодур 200 мг: Q160 Доза та спосіб введення: (1) Доза Зазначений досліджуваний препарат застосовувався перорально між прийомами їжі (принаймні через дві години після їжі, і щонайменше одну годину до наступного прийому їжі) разом із приблизно 240 мл води протягом 60 секунд. 1) Т-705а Т-705а застосовувався перорально між прийомами їжі двічі по 600 мг (6 таблеток) вранці та ввечері на 6*день, по 600 мг (6 таблеток) один раз вранці з 7 по 10 день, двічі по 600 мг (6 таблеток) вранці та ввечері до 24-го дня та по 600 мг (6 таблеток) один раз вранці на 25 день. *: День 1 = день початку введення теофіліну 2) Теофілін Теофілін вводили перорально між прийомами їжі по 200 мг (1 таблетка) двічі - вранці та ввечері з 1 по 9 день та один раз вранці на 10 день відповідно.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	--
15. Супутня терапія	(1) Супутні препарати Використання будь-яких лікарських препаратів (включаючи ліки, що відпускаються за рецептом, та китайські рослинні препарати), окрім досліджуваного препарату, заборонено з 1-го дня до завершення тесту (з 31-го по 33-й день). Якщо дослідник застосовує інший лікарський засіб, необхідно вказати назву препарату, що застосовується, його режим дозування, рівень добової дози, період дозування та призначення у індивідуальну реєстраційну картку (ІРК). Якщо дослідник вважає, що причина вживання супутніх препаратів відповідає критеріям припинення дослідження, суб'єкти будуть виключені з дослідження.

	<p>(2) Супутня терапія</p> <p>Застосування терапії, яка може вплинути на безпеку та фармакокінетику досліджуваного препарату, заборонено з 1-го дня до завершення тесту (з 31 по 33 день). Якщо дослідник застосовує таку терапію, необхідно ввести назву препарату, його метод введення, період та мету в ІРК.</p> <p>Якщо дослідник вважає, що причина призначеної терапії відповідає критеріям припинення дослідження, суб'єкти будуть виключені з дослідження.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Фармакокінетика:</p> <p>Розраховували середні геометричні співвідношення (одночасне введення / одноразове введення) <math>AUC_{0-12}</math> та <math>C_{max}</math> та їх 90% довірчий інтервал (ДІ). Значення 90% ДІ та незалежно від того, потрапляло значення в діапазон від 0,8 до 1,25, було одним із пунктів оцінки, який використовувався для визначення наявності або відсутності лікарської взаємодії.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпека:</p> <p>Ступінь вираженості симптомів оцінювали за шкалою з 3-х категорій: «Легкі», «Помірні» та «Тяжкі», відповідно до критеріїв оцінки тяжкості симптомів, та за п'ятибальною шкалою від «1 ступеня» до «5 ступеня» відповідно до Загальних термінологічних критеріїв несприятливих явищ v3.0 в японській версії JCOG / JSCO.</p> <p>У тих випадках, коли оцінка за п'ятибальною шкалою не застосовувалася, оцінка проводилася на основі шкали згідно з Критеріями оцінки тяжкості симптомів. «Легкий» вважався еквівалентом «1-го ступеня», «Помірний» - «2-го ступеня», «Тяжкий» - «3-го ступеня», "Загрожує життю або інвалідизує" до «4-го ступеня» і «Смерть, що пов'язана з побічним явищем» до «5-го ступеня».</p> <p>Причинно-наслідковий зв'язок із досліджуваним препаратом оцінювали за шкалою з п'яти категорій 1. «Достовірний», 2. «Ймовірний», 3. «Можливий», 4. «Віддалений» або 5. «Без достовірного зв'язку», оцінка проводилася відповідно до Критеріїв причинно-наслідкових зв'язків, взаємозв'язок несприятливих явищ. Небажані явища, причинно-наслідковий зв'язок яких із досліджуваним препаратом були оцінені як категорія 1-4 були зараховані як небажані явища, пов'язані причинно-наслідковим зв'язком із досліджуваним препаратом.</p>
18. Статистичні методи	<p>Фармакокінетичний аналіз</p> <p>(1) Часові показники концентрації лікарського засобу в плазмі крові</p> <p>1) Було показано часовий курс концентрації теофіліну у плазмі крові на 5, 7 та 10 дні.</p> <p>2) Було показано часовий хід концентрації T-705 та T-705M1 у плазмі на 6, 7, 10, 24 та 25 дні.</p> <p>(2) Розрахунок фармакокінетичних параметрів некомпартментним методом</p> <p>1) Розраховано фармакокінетичні параметри теофіліну на 5, 7 та 10 день.</p> <p>Зведені статистичні дані про фармакокінетичні параметри розраховували на кожен день прийому препарату.</p>



	<p>Розраховані фармакокінетичні параметри включали <math>C_{max}</math>, <math>t_{max}</math>, <math>AUC_{0-12}</math> та <math>CL/F</math>.</p> <p>2) Розраховано фармакокінетичні параметри T-705 та T-705M1 на 6, 7, 10, 24 та 25 дні.</p> <p>Зведені статистичні дані про фармакокінетичні параметри розраховували на кожен день прийому препарату.</p> <p>Розраховані фармакокінетичні параметри включали <math>C_{max}</math>, AUC (AUC, <math>AUC_{0-12}</math>), <math>AUC_{0-12}/AUC</math>, <math>t_{1/2}</math>, <math>t_{max}</math>, <math>CL/F</math> (лише досліджуваний препарат), MRT та <math>Vd/F</math> (лише досліджуваний препарат).</p> <p>(3) Розрахунок середніх геометричних співвідношень (одночасне введення/одноразове введення) та 90% ДІ <math>AUC_{0-12}</math> та <math>C_{max}</math></p> <p>1) Для <math>AUC_{0-12}</math> та <math>C_{max}</math> теofilіну були розраховані середні геометричні співвідношення 10-го дня та 5-го дня та їх 90% ДІ.</p> <p>2) Для <math>AUC_{0-12}</math> та <math>C_{max}</math> теofilіну були розраховані середні геометричні співвідношення 7-го та 5-го днів та їх 90% ДІ.</p> <p>3) Для <math>AUC_{0-12}</math> та <math>C_{max}</math> T-705 та T-705M1 були розраховані середні геометричні співвідношення 6-го дня та 24-го дня та їх 90% ДІ.</p> <p>4) Для <math>AUC_{0-12}</math> та <math>C_{max}</math> T-705 та T-705M1 були розраховані середні геометричні співвідношення 7-го та 25-го днів та їх 90% ДІ.</p> <p>Аналіз безпеки Оцінка несприятливих явищ Окремі побічні явища, про які повідомлялось, кодувалися відповідно до MedDRA / J (вер. 11.0) та відображені в таблиці.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові дорослі японські чоловіки, старше 45 і молодші 65 років. (Східна Азія)
20. Результати ефективності	<p>Фармакокінетичні результати:</p> <p>Для <math>C_{max}</math> і <math>AUC_{0-12}</math> T-705 середні геометричні співвідношення (90% ДІ) першого дня одночасного прийому (день 6) до першого дня самостійного прийому T-705a (день 24) становили 1,372 (1,192 - 1,477) та 1,270 (1,151 - 1,401) відповідно; їх 90% ДІ не потрапляли в заданий діапазон 0,8 - 1,25. Середні геометричні співвідношення (90% ДІ) другого дня одночасного прийому (день 7) до другого дня самостійного прийому (день 25) становили 1,029 (0,918 - 1,153) та 1,167 (1,039 - 1,311) відповідно; 90% ДІ для середнього геометричного значення <math>AUC_{0-12}</math> не потрапляв у заданий діапазон.</p> <p>Для <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-12}</math> T-705M1 90% ДІ для середніх геометричних співвідношень першого дня одночасного прийому (день 6) до першого дня самостійного прийому T-705a (день 24) не потрапляли всередину заданого діапазону 0,8 - 1,25. Однак 90% ДІ для середніх геометричних співвідношень другого дня одночасного прийому (день 7) до другого дня самостійного введення (день 25) дійсно потрапляв у заданий діапазон.</p> <p>Для <math>C_{max}</math> і <math>AUC_{0-12}</math> теofilіну середні геометричні співвідношення (90% ДІ) другого дня одночасного прийому (день 7) до п'ятого дня самостійного прийому теofilіну (день 5), а також співвідношення п'ятого дня одночасного прийому (день 10) до п'ятого дня самостійного прийому теofilіну (день 5) становили 0,925 (0,850 -</p>

	1,007), 0,915 (0,865 - 0,969), 0,985 (0,937 - 1,035) та 0,966 (0,908 - 1,028) відповідно. Усі 90% ДІ для обох середніх геометричних коефіцієнтів потрапляли в заданий діапазон 0,8 - 1,25.
21. Результати безпеки	<p>(1) летальних випадків, серйозних побічних явищ та інших побічних явищ не траплялося. Частота побічних явищ становила 80,0% (21 подія у 8 з 10 суб'єктів). Частота побічних явищ, причинно-наслідкові зв'язки яких з досліджуваним препаратом не можна було виключити, становила 60% (12 випадків у 6 з 10 суб'єктів): 8 випадків підвищення рівня сечової кислоти в крові у 6 суб'єктів та 4 випадки зниження сечової кислоти в 4 суб'єктів. Усі побічні явища були легкими та проходили без лікування.</p> <p>(2) Рівень сечової кислоти в крові почав зростати після одноразового введення теофіліну та стрімко підвищувався після одночасного прийому Т-705а та теофіліну. Рівень сечової кислоти в крові нормалізувався протягом періоду виведення, але знову збільшився після одноразового введення Т-705. Крім того, рівень сечової кислоти в сечі знизився на третій день одночасного прийому у 4 з 6 пацієнтів, у яких сечова кислота в крові підвищилася.</p> <p>Кліренс сечової кислоти / кліренс креатиніну тимчасово зменшився. Вважається, що Т-705а або теофілін, або обидва вони мали певний вплив на здатність виводити сечову кислоту, що призводило до зміни рівня сечової кислоти в крові.</p> <p>(3) Протягом досліджуваного періоду не спостерігалось клінічно значущих змін життєвих показників та змін в ЕКГ у 12 відведеннях.</p>
22. Висновок (заключення)	Було відзначено, що ефект впливу Т-705 на організм зростав при одночасному застосуванні з теофіліном, але збільшення було незначним. Проблем з безпекою не спостерігалось і коригування дозування Т-705а не було необхідним. Однак під час одночасного прийому рекомендується ретельний моніторинг рівня сечової кислоти в крові через можливе його підвищення.

**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)

*Переклад зроблено оригіналом*



*Рогова Ірина Іванівна*



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	<b>Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier)</b>
5. Full name of clinical trials, code number of clinical trial	<b>T705aJP109</b> <b>Oseltamivir concomitant study on the pharmacokinetics of T-705a and oseltamivir</b>
6. Phase of clinical trial	Phase I,
7. Clinical trial was held	CPC Clinic, Medipolis Medical Research Institute From March 26, 2009 to April 19, 2009
8. Countries where the clinical trial was held	Japan
9. Number of subjects	10
10. Objective and secondary goals of the clinical trial	The objective was to evaluate the effect of concomitant administration of T-705a and oseltamivir phosphate on the pharmacokinetics of each drug in comparison to single administration of each drug in healthy adult males. The safety of the study drug was also evaluated.
11. Clinical trial design	An open-label add-on study
12. Main entry criteria	Over 45 and less than 65 years old (at the time of consent acquisition) b) Subjects with a BMI within the range of 18.5 – 30.0 kg/m <sup>2</sup> and who weigh over 58 kg

13. Studied drug, posology, strength	<p>Test drug, Lot No.:</p> <p>T-705a: T-705a Tablet [100] (Lot No.: LC502F100)</p> <p>Oseltamivir phosphate: Tamiflu Capsule 75 (Lot No.: K124781)</p> <p>Dose and mode of administration:</p> <p>(1) T-705 600 mg (6 tablets) twice daily in the morning and evening on Days 1 and 16, and 600 mg (6 tablets) once daily in the morning on Days 2 and 17, oral administration</p> <p>(2) Oseltamivir phosphate 75 mg (1 capsule) twice daily in the morning and evening from Day 12 to Day 16 and 75 mg (1 capsule) once daily in the morning on Day 17, oral administration</p> <p>(3) Method of administration T-705a and oseltamivir phosphate were administered orally with 240 mL of water (total of 240 mL for concomitant administration as well) inter cibos (excluding the time 2 hours after and 1 hour before meals). Drugs were taken within 60 seconds for both single and concomitant administration.</p> <p>On the day of blood collection for pharmacokinetic measurements, in the morning of Day 2, Day 15 and Day 17, subjects fasted for 10 hours before and 4 hours after drug administration.</p> <p>Water intake was permitted, with the exception of 1 hour before and after administration.</p>
14. Comparator, dosage, posology, strength	--
15. Concomitant therapy	<p>(1) Concomitant drugs The use of any medicines (including prescription medicines, nonprescription drugs, and Chinese herbal medicine) other than the test drug is prohibited from Day 1 until the follow-up test (Day 23 to Day 25). If the investigator does employ another drug, it is necessary to enter the name of the drug used, its dosing regimen, daily dose level, dosing period and purpose, in the CRF.</p> <p>If the investigator considers that the reason for the use of concomitant drugs meets the criteria for study discontinuation, participation of said subjects will be discontinued by the investigator.</p> <p>(2) Concomitant therapy The use of therapies that may impact the safety and pharmacokinetics of the test drug is prohibited from Day 1 until the follow-up test (Day 23 to Day 25). If the investigator does employ such a therapy, it is necessary to enter the name of the therapy, period and purpose, in the CRF.</p> <p>If the investigator considers that the reason for the therapy meets criteria for study discontinuation (refer to "9.3.3 (1) Criteria for Discontinuation"), participation of said subjects will be discontinued.</p>
16. Efficacy Endpoints	<p>(1) Pharmacokinetics The difference in mean log-transformed AUC<sub>0-t</sub> and C<sub>max</sub> for T-705 between single administration of T-705a and concomitant administration with oseltamivir phosphate and their 90% confidence interval (CI), as well as the difference in mean log-transformed AUC<sub>0-t</sub> and C<sub>max</sub> for the active form of oseltamivir between single administration of oseltamivir phosphate</p>

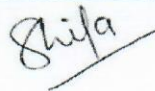


	<p>and concomitant administration with T-705a and their 90% CI were evaluated. If the 90% CI was within <math>\log(0.80) - \log(1.25)</math>, it was concluded that no interaction took place.</p>
<p>17. Safety Endpoints</p>	<p>The investigators evaluated the severity of each adverse event occurring during the study and judged its causal relationship to the test drug. The severity of symptoms was rated on a three-category scale (mild, moderate and severe) in accordance with the Criteria for Symptom Severity Evaluation, and on a five-grade scale (Grades 1 to 5) in accordance with the Japanese translation of Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE v3.0) JCOG/JSCO version. In cases where the five-grade scale evaluation was not applicable, grading was conducted based on the rating according to the Criteria for Symptom Severity Evaluation. "Mild" was considered to be equivalent to "Grade 1," "Moderate" to "Grade 2," "Severe" to "Grade 3," "Life-threatening or causing incapacity" to "Grade 4" and "Death" to "Grade 5."</p> <p>The causal relationship to the study drug was rated on a five-category scale (1: definitely related, 2: probably related, 3: possibly related, 4: remotely related, and 5: unrelated) in accordance with the Criteria for Judgment of Causal Relationship of Adverse Events. Adverse events whose causal relationship to the study drug was rated as category 1 though 4 were counted as adverse events whose causal relationships to the study drug cannot be ruled out.</p>
<p>18. Statistical methods</p>	<p>(1) Analysis of pharmacokinetics</p> <p>1) Time course of drug concentration in plasma</p> <p>The time course of the concentrations of T-705 and T-705M1 on Day 2 (single administration) and Day 17 (concomitant administration) was shown.</p> <p>The time course of the concentration of oseltamivir and the active form of oseltamivir on Day 15 (single administration) and Day 17 (concomitant administration) was shown.</p> <p>2) Calculation of pharmacokinetic parameters using a non-compartmental method</p> <p>Pharmacokinetic parameters for T-705 and T-705M1 on Day 2 (single administration) and Day 17 (concomitant administration) were calculated.</p> <p>Pharmacokinetic parameters for oseltamivir and the active form of oseltamivir on Day 15 (single administration) and Day 17 (concomitant administration) were calculated.</p> <p>The calculated pharmacokinetic parameters were as follows: C<sub>max</sub>, AUC, AUC<sub>0-t</sub>, t<sub>1/2</sub>, t<sub>max</sub>, CL/F (except for T-705M1), CL<sub>r</sub>, MRT, V<sub>d</sub>/F (except for T-705M1).</p> <p>3) Time course of the amount of urinary drug-excretion up to 12 hours after drug administration</p> <p>The time course of the amount of urinary drug excretion (4 time frames: 0-2 hours, 2-4 hours, 4-8 hours and 8-12 hours post administration) and cumulative urinary drug excretion rate up to 12 hours post administration, were calculated for the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> T-705 and T-705M1 on Day 2 (single administration) and on Day 17 (concomitant administration)</li> <li><input type="checkbox"/> Oseltamivir and the active form of oseltamivir on Day 15 (single administration) and on Day 17 (concomitant administration)</li> </ul>



	<p>4) Calculation of the difference (concomitant – single administration) in the means of logtransformed AUC0-t and Cmax, and their 90% CI.                  The difference in the means of log-transformed AUC0-t and Cmax, and their 90% CI were calculated for the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> T-705: on Day 2 (single administration) and on Day 17 (concomitant administration)</li> <li><input type="checkbox"/> Active form of oseltamivir: on Day 15 (single administration) and on Day 17 (concomitant administration)</li> </ul> <p>(2) Safety analysis                  Adverse events were coded according to MedDRA/J (Ver. 11.0) and tabulated.</p>
19. Demographics of the studied population (gender, age, race as well)	Healthy adult Japanese males who were over 45 and less than 65 years of age. (East Asian)
20. Efficacy Results	<p>Result of pharmacokinetic analysis:</p> <p>(1) For the Cmax and AUC0-t of T-705, the geometric mean ratio (90% CI) of the 2nd day of T-705a single administration (Day 2) to the 2nd day of concomitant administration (Day 17) was 0.977 (0.866-1.101) and 1.005 (0.908-1.113), respectively, and the 90% CI fell within 0.8-1.25 in both parameters.</p> <p>(2) For the Cmax and AUC0-t of the active form of oseltamivir, the geometric mean ratios (90% CI) of the 4th day of oseltamivir phosphate single administration (Day 15) to the 2nd day of concomitant administration (Day 17) was 1.104 (1.064-1.146) and 1.138 (1.102-1.175), respectively, and the 90% CI fell within 0.8-1.25 in both parameters.</p>
21. Safety Results	<p>(1) There was no death or other serious or significant adverse events. The only adverse event was a case of increased blood fibrinogen, and the incidence was 10.0% (1/10).                  This was determined as “unrelated” to test drug. The adverse event was mild and resolved without treatment.</p> <p>(2) There was no clinically significant finding on vital signs and 12-lead ECG readings throughout the study.</p>
22. Conclusions	The 90% CI for the geometric mean ratios of log-transformed AUC0-t and Cmax fell within the pre-determined range and the concomitant use of T-705a and oseltamivir phosphate was deemed to have no effect on the pharmacokinetics of either drug. There is therefore a low possibility of drug-drug interaction during concomitant administration.

**Applicant (Marketing Authorization holder)**

<b>Signature</b>	
<b>Date</b>	7 <sup>th</sup> January 2021
<b>Full name with Position</b>	<p><b>Dr. Shifa Farhan Shaikh, MBBS, MD.</b></p> <p>Lead - Medico regulatory affairs</p>





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	<b>T705aJP109</b> дослідження озельтамівіру як супутнього препарату, щодо фармакокінетики T-705a та озельтамівіру
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I,
7. Період проведення клінічного випробування	CPC Clinic, Medipolis Medical Research Institute 3 26 березня 2009 року по 19 квітня 2009 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Японія

9. Кількість досліджуваних	10
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою було оцінити вплив одночасного прийому T-705a та озельтамівіру фосфату на фармакокінетику кожного препарату порівняно з самостійним введенням кожного препарату здоровим дорослим чоловікам. Також оцінювали безпеку досліджуваного препарату.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите додаткове дослідження
12. Основні критерії включення	Старше 45 і менше 65 років (на момент підписання інформованої згоди) б) Суб'єкти з ІМТ в межах 18,5 - 30,0 кг / м <sup>2</sup> і вагою понад 58 кг
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Препарат дослідження, № партії: T-705a: T-705a таблетки [100] (Номер партії: LC502F100) Озельтамівіру фосфат: капсула таміфлю 75 мг (партія №: K124781)</p> <p>Доза та спосіб застосування: (1) T-705 600 мг (6 таблеток) двічі на день вранці та ввечері в дні 1-й та 16-й та 600 мг (6 таблеток) один раз на день вранці на 2-й і 17-й день, пероральне застосування. (2) Озельтамівіру фосфат 75 мг (1 капсула) двічі на день вранці та ввечері з 12-го по 16-й день та 75 мг (1 капсула) один раз на день вранці на 17 день, пероральне застосування. (3) Спосіб застосування T-705a та озельтамівіру фосфат застосовували перорально з 240 мл води (загалом 240 мл для одночасного прийому) між прийомами їжі (за винятком часу за 2 години після та за 1 годину до їжі). Препарати приймали протягом 60 секунд як при самостійному прийомі, так і одночасно. У день забору крові для фармакокінетичного аналізу, вранці 2-го, 15-го та 17-го днів, суб'єкти голодували протягом 10 годин до та 4 години після застосування препарату. Вживання води було дозволено, за винятком 1 години до та після прийому.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	--
15. Супутня терапія	<p>(1) Супутня терапія Використання будь-яких лікарських засобів (включаючи ліки, що відпускаються за рецептом, ліки, що відпускаються без рецепта, та китайські рослинні препарати), крім випробуваного, забороняється з 1-го дня до завершення тесту (з 23 по 25 день). Якщо дослідник застосовує інший лікарський засіб, необхідно ввести назву препарату, що застосовується, його режим дозування, рівень добової дози, період дозування та внесення у ІРК. Якщо дослідник вважає, що причини для використання супутніх препаратів відповідає критеріям припинення дослідження, дослідник припиняє участь зазначених суб'єктів.</p>



	<p>(2) Супутня терапія</p> <p>Застосування терапії, яка може вплинути на безпеку та фармакокінетику досліджуваного препарату, заборонено з 1-го дня до завершення тесту (з 23 по 25 день). Якщо дослідник застосовує таку терапію, необхідно ввести назву препарату, період та мету в ІРК.</p> <p>Якщо дослідник вважає, що причина терапії відповідає критеріям припинення дослідження (див. "9.3.3 (1) Критерії виключення"), участь зазначених суб'єктів буде припинено.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>1) Фармакокінетика</p> <p>Різниця в середньому <math>\log</math>-трансформованому <math>AUC_{0-t}</math> та <math>C_{max}</math> для T-705 між самостійним введенням T-705а та одночасним введенням з озельтамівіру фосфатом та їх 90% довірчим інтервалом (CI), а також різниця середнього <math>AUC_{0-t}</math>, <math>\log</math>-трансформованого та <math>C_{max}</math> для активної форми озельтамівіру між самостійним введенням озельтамівіру фосфату та одночасним введенням з T-705а та їх 90% ДІ. Якщо 90% ДІ знаходився в межах <math>\log(0,80) - \log(1,25)</math>, було зроблено висновок про відсутність взаємодії.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Дослідники оцінювали ступінь тяжкості кожної побічної реакції, що мала місце під час дослідження, та оцінювали її причинно-наслідковий зв'язок із досліджуваним препаратом.</p> <p>Ступінь тяжкості симптомів оцінювали за шкалою трьох категорій (легкі, середньої тяжкості та тяжкі) відповідно до Критеріїв оцінки тяжкості симптомів та за п'ятибальною шкалою (від 1 до 5 ступенів) відповідно до японського видання Критеріїв термінології для несприятливих подій v3.0 (CTCAE v3.0) Версія JCOG / JSCO. У випадках, коли оцінка за п'ятибальною шкалою не застосовувалася, оцінка проводилася на основі рейтингу згідно з Критеріями оцінки тяжкості симптомів. «Легкий» вважався еквівалентом «1 ступеня», «Помірний» - «2 ступеня», «Тяжкий» - «3 ступеня», «Загрожує життю або інвалідизує» - «4-му ступеню», а «Смерть» - «5-му ступеню»</p> <p>Причинно-наслідковий зв'язок із досліджуваним препаратом оцінювали за шкалою з п'яти категорій 1. «Достовірний», 2. «Ймовірний», 3. «Можливий», 4. «Віддалений» або 5. «Без достовірного зв'язку», відповідно до Критеріїв причинно-наслідкового зв'язку несприятливих явищ. Небажані явища, оцінені як 1-4, розглядалися як пов'язані з досліджуваним препаратом.</p>
18. Статистичні методи	<p>(1) Аналіз фармакокінетики</p> <p>1) Часові показники концентрації препарату в плазмі крові</p> <p>Показано часовий курс концентрацій T-705 та T-705M1 на 2-й день (самостійного застосування препарату) та 17-й день (одночасного застосування препаратів).</p> <p>Показано часовий курс концентрації озельтамівіру та активної форми озельтамівіру на 15-й день (самостійне застосування) та на 17-й день (одночасне застосування).</p> <p>2) Розрахунок фармакокінетичних параметрів із використанням некомпартментного методу. Розраховували фармакокінетичні параметри для T-705 та T-705M1 на 2-й день (самостійне застосування) та на 17-й день (одночасне застосування препаратів).</p>



	<p>Розраховували фармакокінетичні параметри озельтамівіру та активної форми озельтамівіру на 15-й день (самостійне застосування) та 17-й день (одночасне застосування).</p> <p>Розраховані фармакокінетичні параметри були такими: <math>C_{max}</math>, AUC, <math>AUC_{0-t}</math>, <math>t_{1/2}</math>, <math>t_{max}</math>, CL/F (окрім T-705M1), CLr, MRT, Vd/F (окрім T-705M1).</p> <p>3) Часовий курс кількості виділеного з сечею препарату до 12 годин після введення препарату.</p> <p>Часовий курс кількості екскреції лікарського засобу з сечею (4 часові рамки: 0-2 години, 2-4 години, 4-8 годин та 8-12 годин після введення) та сукупна швидкість виведення препарату з сечею до 12 годин після введення, були розраховані:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• T-705 і T-705M1 на 2-й день (самостійне застосування) та на 17-й день (одночасне застосування)</li> <li>• Озельтамівір та активна форма озельтамівіру на 15 день (самостійне застосування) та на 17 день (одночасне застосування)</li> </ul> <p>4) Розрахунок різниці (одночасне введення препаратів - самостійне застосування препарату) у значеннях log-трансформованих <math>AUC_{0-t}</math> та <math>C_{max}</math> та їх 90% ДІ.</p> <p>Різницю log-трансформованих середніх значень <math>AUC_{0-t}</math> і <math>C_{max}</math>, і їх 90% ДІ розраховували наступним чином:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• T-705: на 2-й день (при самостійному застосуванні) та на 17-й день (при комбінованому застосуванні)</li> <li>• Активна форма озельтамівіру: на 15 день (самостійне застосування) та на 17 день (комбіноване застосування)</li> </ul> <p>(2) Аналіз безпеки</p> <p>Побічні події кодували згідно з MedDRA / J (вер. 11.0) та склали таблиці.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові дорослі японські чоловіки, старше 45 і молодше 65 років. (Східна Азія)
20. Результати ефективності	<p>Результат фармакокінетичного аналізу:</p> <p>(1) Для <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-t}</math> T-705 середнє геометричне співвідношення (90% ДІ) 2-го дня самостійного застосування T-705a (2-го дня) до 2-го дня комбінованого застосування (17-го дня) 0,977 (0,866-1,101) та 1,005 (0,908-1,113), відповідно, і 90% ДІ були в межах 0,8-1,25 за обома параметрами.</p> <p>(2) Для <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-t}</math> активної форми озельтамівіру середні геометричні співвідношення (90% ДІ) 4-го дня самостійного застосування озельтамівіру фосфату (15-й день) до 2-го дня одночасного прийому (17-го дня) становив 1,104 (1,064-1,146) та 1,138 (1,102-1,175), відповідно, і 90% ДІ були в межах 0,8-1,25 за обома параметрами.</p>
21. Результати безпеки	(1) Не було летальних випадків та інших серйозних або інших побічних явищ. Єдиною побічним явищем був випадок підвищення рівня фібриногену в крові, і частота виникнення становила 10,0% (1/10).




	Цей випадок був визначений як «не пов'язаний» з досліджуваним препаратом. Побічна реакція була легкою та зникла без лікування. (2) Протягом усього дослідження не було клінічно значущих порушень щодо життєво важливих показників та показників в ЕКГ у 12 відведеннях.
22. Висновок (заключення)	90% довірчих інтервалів (ДІ) для середніх геометричних співвідношень log-трансформованих $AUC_{0-t}$ та $C_{max}$ потрапляли в межі визначеного діапазону, і тому одночасне застосування Т-705а та озельтамівіру фосфату не впливало на фармакокінетику будь-якого з цих препаратів. Тому існує невелика можливість взаємодії лікарських засобів під час одночасного прийому.

**Заявник (власник реєстраційного посвідчення)**

Підпис	<u>/Підпис/</u>
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)

*Відомо про це*  
*оригіналу*  
*Розробка Представництва*  
*Кученко І.В.*



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 Reddys Laboratories Ltd, India
3. Manufacturer	TOYAMA FACTORY FUJIFILM TOYAMA CHEMICAL CO. LTD., 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	<b>T705aJP110</b> <b>Bioequivalence Study on the Pharmacokinetics of T-705a 100 mg Tablet and 200 mg Tablet in Healthy Volunteers</b>
6. Phase of clinical trial	Phase I,
7. Clinical trial was held	Nittazuka Medical Welfare Center Fukui General Hospital From March 31, 2009 to May 3, 2009
8. Countries where the clinical trial was held	Japan
9. Number of subjects	24
10. Objective and secondary goals of the clinical trial	To investigate the bioequivalence of T-705a 100 mg tablet and 200 mg tablet in healthy adult males.
11. Clinical trial design	Bioequivalence Study
12. Main entry criteria	a) Volunteers aged between 20 and 39 years. b) Volunteers with a BMI of between 18.5 and 30 kg/m <sup>2</sup> , and with a body weight of 58 kg or more. c) Volunteers who do not wish to conceive with a partner from the first test drug administration of Period 1 to 90 days after the completion of the test drug administration of Period 2. d) Volunteers who understand the study requirements and provide written informed consent. e) Volunteers who are medically healthy with no clinically significant abnormal findings on clinical laboratory results, vital signs, 12-lead ECG, and other clinical findings, as determined by the principal investigator.
13. Studied drug, posology, strength	Test drug and lot number: (1) Test drug T-705a tablet [100]: LC502F100 T-705a tablet [200]: MA507F200 Mode of administration:



	<p>(1) Dosage Dose: 400 mg per period × 2 periods Subjects who fulfilled the inclusion criteria and did not meet any of the exclusion criteria received a single dose of four 100-mg tablets or two 200-mg tablets orally with 150 mL of water within 60 seconds after fasting for at least 10 hours. Meals were provided 4 hours or more after dosing. Subjects in Group A received a single dose of four 100-mg tablets in Period 1 and a single dose of two 200-mg tablets in Period 2. Subjects in Group B received a single dose of two 200-mg tablets in Period 1 and a single dose of four 100-mg tablets in Period 2.</p> <p>(2) Duration of Administration Single dose: Once (1 day) × 2 periods There was a 14-day (336 hours) washout period between Period 1 and Period 2.</p>
14. Comparator, dosage, posology, strength	--
15. Concomitant therapy	--
16. Efficacy Endpoints	<p>(1) Bioequivalence: AUC<sub>0-t</sub> and C<sub>max</sub> were selected as parameters to assess bioequivalence in reference to Guideline for Bioequivalence Studies of Generic Products. The 100-mg tablet and 200-mg tablet were to be considered bioequivalent if the 90% confidence intervals of the difference of the means of log C<sub>max</sub> and log AUC<sub>0-t</sub> for T-705a 100-mg tablet and 200 mg tablet were contained within the bioequivalence limits of log (0.80) to log (1.25). When the above criteria were not met, the 100-mg tablet and 200-mg tablet were still to be considered bioequivalent if the 90% confidence intervals of the difference of the means of log C<sub>max</sub> and AUC<sub>0-t</sub> for T-705a 100-mg tablet and 200-mg tablet were within the bioequivalence limits of log (0.90) to log (1.11) and the dissolution behaviors of both tablets were similar in the dissolution assay performed according to Guideline for Bioequivalence Studies of Generic Products.</p>
17. Safety Endpoints	<p>Safety: 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. Causal relationship to the test drug was assessed as "1. Definite," "2. Probable," "3. Possible," "4. Remote" or "5. Unrelated". Adverse events assessed as 1 to 4 were regarded as related to the test drug.</p>
18. Statistical methods	<p>(1) Pharmacokinetic analysis 1) Plasma concentrations versus time Plasma concentrations versus time for T-705a of 100-mg tablets and 200-mg tablets were presented. 2) Calculation of pharmacokinetic parameters using a non-compartmental method</p>

	<p>Pharmacokinetic parameters and summary statistics for T-705a of 100-mg tablets and 200-mg tablets were calculated. The following pharmacokinetic parameters were calculated:  AUC, AUC0-t, Cmax, tmax, MRT, ke  3) Calculation of 90% confidence intervals  The 90% confidence intervals of the difference of the means of log Cmax and log AUC0-t for 100-mg tablets and 200-mg tablets were calculated.  (2) Safety evaluation  1) Adverse events  Adverse events were coded using MedDRA/J version 11.0 and tabulated.</p>
19. Demographics of the studied population (gender, age, race as well)	Volunteers aged between 20 and 39 years. Volunteers with a BMI of between 18.5 and 30 kg/m <sup>2</sup> , and with a body weight of 58 kg or more.
20. Efficacy Results	The 90% confidence intervals of the geometric mean ratios of 200-mg tablet group to 100-mg tablet group were 0.933 to 1.108 for Cmax and 0.942 to 1.053 for AUC0-t. They were contained within the bioequivalence limits of 0.80 to 1.25. T-705a tablet [100] and T-705a tablet [200] were considered bioequivalent.
21. Safety Results	No deaths or serious adverse events occurred. Pyrexia as a significant adverse event that led to discontinuation was reported in 1 subject in the 100-mg tablet group. The causal relationship to the test drug was "Unrelated". All adverse events that occurred in this clinical study were mild in severity. Adverse events were reported in 25.0% (6/24 subjects, 9 events) in the 100-mg tablet group and 13.0% (3/23 subjects, 4 events) in the 200-mg tablet group. Adverse events related to the test drug were 20.8% (5/24 subjects, 7 events) in the 100-mg tablet group and 8.7% (2/23 subjects, 2 events) in the 200-mg tablet group.
22. Conclusions	T-705a tablet [100] and T-705a tablet [200] were considered bioequivalent. Therefore, T-705a tablet [200] was considered to be available for use in studies in the future.

**Applicant (Marketing Authorization holder)**

<b>Signature</b>	
<b>Date</b>	<b>25<sup>th</sup> October 2020</b>
<b>Full name with Position</b>	<b>Dr. Shifa Farhan Shaikh MBBS, MD. Lead – Medico Regulatory Affairs</b>



*Копія*  
*Розробка Фармацевтичної*  
*Агенції 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 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	<b>T705aJP110</b> <b>Дослідження біоеквівалентності щодо фармакокінетики таблетки T-705a по 100 мг та таблетки по 200 мг у здорових добровольців</b>
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I,
7. Період проведення клінічного випробування	Nittazuka Medical Welfare Center Fukui General Hospital 3 31 березня 2009 року по 3 травня 2009 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Японія

9. Кількість досліджуваних	24
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Дослідити біоеквівалентність таблетки Т-705а 100 мг та таблетки 200 мг у здорових дорослих чоловіків.
11. Дизайн клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
12. Основні критерії включення	<p>а) Добровольці віком від 20 до 39 років.</p> <p>б) Добровольці з ІМТ від 18,5 до 30 кг / м<sup>2</sup> і з масою тіла 58 кг і більше.</p> <p>в) Добровольці, які не планують зачаття в період від першого введення досліджуваного препарату та в період від 1 до 90 дня після завершення введення досліджуваного препарату.</p> <p>г) Добровольці, які розуміють вимоги дослідження та надають письмову інформовану згоду.</p> <p>е) Добровольці, які мають задовільний стан здоров'я та не мають клінічно значущих відхилень результатів клініко-лабораторних досліджень, показників життєво важливих функцій, ЕКГ у 12 відведеннях та інших клінічних даних, визначених головним дослідником.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Досліджуваний препарат та номер партії:</p> <p>(1) Досліджуваний препарат Таблетка Т-705а [100]: LC502F100 Таблетка Т-705а [200]: MA507F200</p> <p>Режим прийому:</p> <p>(1) Дозування Доза: 400 мг × 2 періоди</p> <p>Суб'єкти, які відповідали критеріям включення та не відповідали жодному з критеріїв виключення, отримували разову дозу чотирьох таблеток по 100 мг або двох таблеток по 200 мг перорально із 150 мл води протягом 60 секунд після голодування протягом, принаймні, 10 годин. Наступний прийом їжі відбувався через 4 години або більше після дозування.</p> <p>Суб'єкти групи А отримували разову дозу чотирьох таблеток по 100 мг у період 1 та разову дозу двох таблеток по 200 мг у період 2.</p> <p>Суб'єкти групи В отримували разову дозу двох таблеток по 200 мг у період 1 та разову дозу чотирьох таблеток по 100 мг у період 2.</p> <p>(2) Тривалість прийому Разова доза: Один раз (1 день) × 2 періоди Між періодом 1 та періодом 2 був 14-денний (336 годин) період вимивання.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	--
15. Супутня терапія	--
16. Критерії оцінки ефективності	(1) Біоеквівалентність:




	<p>AUC<sub>0-t</sub> та C<sub>max</sub> були обрані як параметри для оцінки біоеквівалентності з посиланням на Керівництво з досліджень біоеквівалентності генеричних препаратів (Guideline for Bioequivalence Studies of Generic Products).</p> <p>Таблетки по 100 мг та таблетки по 200 мг слід вважати біоеквівалентними, якщо 90% довірчі інтервали різниці середніх значень log C<sub>max</sub> та log AUC<sub>0-t</sub> для таблетки 100-мг Т-705а та таблетки 200 мг знаходились у межах біоеквівалентності від log (0,80) до log (1,25).</p> <p>Якщо вищезазначені критерії не були виконані, таблетки по 100 мг та таблетки по 200 мг все ще слід вважати біоеквівалентними, якщо 90% довірчі інтервали різниці середніх значень log C<sub>max</sub> та AUC<sub>0-t</sub> для таблетки Т-705а 100 мг та таблетки 200 мг знаходились у межах біоеквівалентності від log (0,90) до log (1,11), а характеристики біодоступності обох таблеток були подібними в аналізі біодоступності, проведеному згідно Керівництва з досліджень біоеквівалентності генеричних препаратів (Guideline for Bioequivalence Studies of Generic Products).</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпека:</p> <p>Побічні явища класифікувались за 3-бальною шкалою тяжкості («Легка», «Помірна» або «Тяжка»), посилюючись на Критерії шкали тяжкості та за 5-бальною шкалою (від 1 до 5), посилюючись на загальні термінологічні критерії NCI щодо несприятливих подій v.3.0 (японська версія JCOG / JSCO).</p> <p>Якщо побічна реакція не відповідає жодній оцінці, її оцінювали за посиланням на шкалу критеріїв тяжкості. «Легкий», «Помірний», «Тяжкий», «Загрожує життю або інвалідизує» та «Смерть, пов'язана з побічним явищем» відповідала «1-му ступеню», «2-му ступеню», «3-му ступеню», «4-му ступеню» та «5-му ступеню» відповідно.</p> <p>Причинно-наслідковий зв'язок із досліджуваним препаратом оцінювали за шкалою з п'яти категорій 1. «Достовірний», 2. «Ймовірний», 3. «Можливий», 4. «Віддалений» або 5. «Без достовірного зв'язку», відповідно до Критеріїв причинно-наслідкового зв'язку несприятливих явищ. Небажані явища, оцінені як 1-4, розглядалися як пов'язані з досліджуваним препаратом.</p>
18. Статистичні методи	<p>(1) Фармакокінетичний аналіз</p> <p>1) Концентрація в плазмі в залежності від часу Були представлені плазмові концентрації та час для Т-705а у таблетках по 100 мг та таблетках по 200 мг.</p> <p>2) Розрахунок фармакокінетичних параметрів із використанням некомпартментного методу Розраховано фармакокінетичні параметри та зведені статистичні дані для Т-705а таблеток по 100 мг та таблеток по 200 мг. Розраховані наступні фармакокінетичні параметри: AUC, AUC<sub>0-t</sub>, C<sub>max</sub>, t<sub>max</sub>, MRT, kel</p> <p>3) Розрахунок 90% довірчих інтервалів Розраховано 90% довірчі інтервали різниці середніх значень log C<sub>max</sub> та log AUC<sub>0-t</sub> для таблеток по 100 мг та таблеток по 200 мг.</p> <p>(2) Оцінка безпеки</p> <p>1) Побічні ефекти</p>

	Побічні події кодувались за допомогою MedDRA / J версії 11.0 та були зведені у таблиці
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Добровольці віком від 20 до 39 років. Добровольці з ІМТ від 18,5 до 30 кг / м <sup>2</sup> і з масою тіла 58 кг і більше.
20. Результати ефективності	90% довірчі інтервали середніх геометричних співвідношень групи таблеток 200 мг до групи таблеток 100 мг становили від 0,933 до 1,108 для C <sub>max</sub> та від 0,942 до 1,053 для AUC <sub>0-t</sub> . Вони знаходились у межах біоеквівалентності від 0,80 до 1,25. Таблетка Т-705а [100] та таблетка Т-705а [200] вважались біоеквівалентними.
21. Результати безпеки	Смертей та серйозних побічних явищ не відмічалось. Повідомлялося про гіпертермію як значне побічне явище, що призвело до припинення участі в дослідженні, у 1 пацієнта у групі, що приймала таблетки по 100 мг. Причинно-наслідковий зв'язок із досліджуваним препаратом був "не пов'язаний". Усі побічні явища, що мали місце в цьому клінічному дослідженні, були легкими за ступенем тяжкості. Побічні явища були зареєстровані у 25,0% (6/24 осіб, 9 випадків) у групі, що приймала таблетки по 100 мг, і у 13,0% (3/23 осіб, 4 випадки) у групі, що приймала таблетки по 200 мг. Небажані явища, пов'язані з досліджуваним препаратом, становили 20,8% (5/24 осіб, 7 випадків) у групі, що приймала таблетки по 100 мг, і 8,7% (2/23 осіб, 2 випадки) у групі, що приймала таблетки по 200 мг.
22. Висновок (заключення)	Таблетки Т-705а [100] та таблетки Т-705а [200] вважались біоеквівалентними. Тому таблетку Т-705а [200] вважали доступною для використання у дослідженнях в майбутньому.

**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)

*Перший заступник  
організації*  
  
*Розроблено*  
*Лук'яненко І.В.*



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	<b>Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier)</b>
5. Full name of clinical trials, code number of clinical trial	<b>T705aJP111 Phase 1, Multiple Oral High-Dose Study to Evaluate the Tolerability and Pharmacokinetics of Favipiravir in Healthy Volunteers</b>
6. Phase of clinical trial	Phase I,
7. Clinical trial was held	CPC Clinic, Medipolis Medical Research Institute From July 19, 2009 to April 12, 2010
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 favipiravir for 7 days in healthy Japanese males.
11. Clinical trial design	Multiple Oral High-Dose Study
12. Main entry criteria	a) Volunteers aged between 20 and 39 years on the day of consent. b) Volunteers with a BMI of between 18.5 and 30.0 kg/m <sup>2</sup> , and with a body weight of 58.0 kg or more.



13. Studied drug, posology, strength	<p>Test drug and lot number:</p> <p>(1) Study drug T-705a tablet [200] (lot no. MA507F200)</p> <p>(2) Placebo T-705a tablet [placebo (100)] (lot no. LE602F100)</p> <p>Mode of administration: Subjects in the following groups received their assigned dose regimen orally between meals (meals were consumed at least 2 hours before and at least 1 hour after dosing) with 240 mL of water within 60 seconds. The dosing interval for twice-daily dosing was 12 hours, and drinking water was permitted except within 1 hour before and after dosing.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Subjects in Group 1 received an initial dose of 1200 mg and a second dose of 400 mg on Day 1 and then 400 mg twice daily for 6 days (but once daily on Day 7): 6 T-705a tablets [200] or placebo tablets as the initial dose on Day 1 followed by 2 T-705a tablets [200] or placebo tablets</li> <li>• Subjects in Group 2 received an initial dose of 1200 mg and a second dose of 600 mg on Day 1 and then 600 mg twice daily for 6 days (but once daily on Day 7): 6 T-705a tablets [200] or placebo tablets as the initial dose on Day 1 followed by 3 T-705a tablets[200] or placebo tablets</li> </ul>
14. Comparator, dosage, posology, strength	placebo
15. Concomitant therapy	Subjects taking part in this clinical study are forbidden to take any drugs other than the test drugs (including general drugs, herbal drugs and supplements) and treatments which may affect the safety and pharmacokinetics of the test drugs
16. Efficacy Endpoints	<p>(1) Pharmacokinetic analysis</p> <p>1) Plasma concentrations and urinary excretion versus time for favipiravir and M1 Plasma concentrations and urinary excretion versus time and cumulative urinary excretion rates were presented.</p> <p>2) Calculation of pharmacokinetic parameters of favipiravir and M1 using a non-compartmental method Pharmacokinetic parameters of favipiravir and M1 for the initial dose on Day 1 and the final dose on Day 7 were calculated using a non-compartmental method. Summary statistics of the pharmacokinetic parameters were calculated for the different groups and different times of administration (i.e., initial dose on Day 1 and Day 7). The following pharmacokinetic parameters were calculated:Favipiravir and M1: C<sub>max</sub>, AUC (AUC, AUC<sub>0-t</sub>, AUC<sub>τ</sub>), AUC<sub>0-t</sub>/AUC, t<sub>1/2</sub>, t<sub>max</sub>, UR, CL/F (only favipiravir), CL<sub>r</sub>, MRT, and V<sub>d</sub>/F (only favipiravir)</p> <p>3) Calculation of coefficient of accumulation Coefficients of accumulation were calculated by dividing C<sub>min</sub> for each dose by Day 1 C<sub>12</sub>.</p> <p>4) Comparison of simulated plasma concentrations with actual values Plasma concentrations simulated by MBI-PK model were compared with actual values.</p> <p>5) Daily AUC Daily AUC over time was estimated by the MBI-PK model.</p>



	<p>6) Simulation of favipiravir RTP concentrations in lungs Favipiravir RTP concentrations for each subject estimated by the simulation model for the favipiravir RTP concentrations in the human lungs were presented.</p> <p>Favipiravir RTP concentrations in the lungs for each subject at initial dose, 12, 24, 36 and 48 hours after the completion of the administration were presented. Summary statistics, geometric means, coefficients of variation, and standard error were calculated for each group.</p> <p>Similarly, the percentage of the time when the favipiravir RTP concentrations in the lungs exceeded 0.4 <math>\mu\text{mol/kg}</math> lung was presented for each subject. Summary statistics, geometric means, coefficients of variation, and standard error were calculated for each group.</p>
17. Safety Endpoints	<p>(1) Safety The investigators assessed the severity and causality of the 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).</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 as “1. Definite,” “2. Probable,” “3. Possible,” “4. Remote” or “5. Unrelated” in reference to the criteria in the adverse event causality assessment criteria table. Adverse events assessed as 1 to 4 were regarded as related to the test drug. In this clinical study, the following were defined as other significant adverse events:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adverse events resulting in discontinuation</li> <li>• Adverse events simultaneously satisfying the following conditions: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Severity at least Grade 2 or moderate.</li> <li>- Use of concomitant drug to treat adverse event for at least 3 days</li> </ul> </li> </ul>
18. Statistical methods	<p>(1) Pharmacokinetic analysis</p> <p>1) Plasma concentrations and urinary excretion versus time for favipiravir and M1 Plasma concentrations and urinary excretion versus time and cumulative urinary excretion rates were presented.</p> <p>2) Calculation of pharmacokinetic parameters of favipiravir and M1 using a non-compartmental method</p> <p>Pharmacokinetic parameters of favipiravir and M1 for the initial dose on Day 1 and the final dose on Day 7 were calculated using a non-compartmental method. Summary statistics of the pharmacokinetic parameters were calculated for the different groups and different times of administration (i.e., initial dose on Day 1 and Day 7). The following pharmacokinetic parameters were calculated: Favipiravir and M1: <math>C_{\text{max}}</math>, AUC (AUC, AUC<sub>0-t</sub>, AUC<sub><math>\tau</math></sub>), AUC<sub>0-t</sub>/AUC, <math>t_{1/2}</math>, <math>t_{\text{max}}</math>, UR, CL/F (only favipiravir), CL<sub>r</sub>, MRT, and Vd/F (only favipiravir)</p> <p>3) Calculation of coefficient of accumulation</p>




	<p>Coefficients of accumulation were calculated by dividing C<sub>min</sub> for each dose by Day 1 C<sub>12</sub>.</p> <p>4) Comparison of simulated plasma concentrations with actual values Plasma concentrations simulated by MBI-PK model were compared with actual values.</p> <p>5) Daily AUC Daily AUC over time was estimated by the MBI-PK model.</p> <p>6) Simulation of favipiravir RTP concentrations in lungs Favipiravir RTP concentrations for each subject estimated by the simulation model for the favipiravir RTP concentrations in the human lungs were presented. Favipiravir RTP concentrations in the lungs for each subject at initial dose, 12, 24, 36 and 48 hours after the completion of the administration were presented. Summary statistics, geometric means, coefficients of variation, and standard error were calculated for each group. Similarly, the percentage of the time when the favipiravir RTP concentrations in the lungs exceeded 0.4 µmol/kg lung was presented for each subject. Summary statistics, geometric means, coefficients of variation, and standard error were calculated for each group.</p>
19. Demographics of the studied population (gender, age, race as well)	Healthy adult Japanese males who were over 45 and less than 65 years of age. (East Asian)
20. Efficacy Results	<p>(1) Pharmacokinetic results</p> <p>1) In the 1200, 400 mg (BID) group, the peak plasma concentration of favipiravir was highest at the initial dose on Day 1. Peak and trough concentrations did not increase with multiple doses of 400 mg following the Day 1 second dose. In contrast, in the 1200, 600 mg (BID) group, the peak plasma concentration of favipiravir was highest on Day 7. Peak and trough concentrations increased with multiple doses of 600 mg following the Day 1 second dose. In each group, favipiravir was mostly eliminated from the plasma by 48 hours after the final dose.</p> <p>2) Cumulative urinary excretion rate of favipiravir to 48 hours after the final dose was very low, at 0.8% in both the 1200, 400 mg (BID) group and 1200, 600 mg (BID) group. Cumulative urinary excretion rate of M1 to 48 hours after the final dose was 53.1% in the 1200, 400 mg (BID) group and 60.3% in the 1200, 600 mg (BID) group.</p> <p>3) Pharmacokinetic parameters of favipiravir at the initial dose on Day 1 were compared to those on Day 7. CL/F decreased in the 1200, 400 mg (BID) group, but the other pharmacokinetic parameters remained unchanged. In contrast, in the 1200, 600 mg (BID) group, C<sub>max</sub> and AUC increased and CL/F decreased, but CL<sub>r</sub> was similar. For the pharmacokinetic parameters of M1, t<sub>1/2</sub> was longer on Day 7 than at the initial dose on Day 1, but CL<sub>r</sub> was similar in both the 1200, 400 mg (BID) group and 1200, 600 mg (BID) group.</p> <p>4) A simulation in the 1200, 400 mg (BID) group and 1200, 600 mg (BID) group using an MBI-PK model showed that actual plasma concentrations of favipiravir were comparable to estimated concentrations.</p>



	<p>5) The coefficients of accumulation in the 1200, 400 mg (BID) group remained constant near 1, and daily AUC remained similar to the Day 1 value throughout the multiple-dose period.</p> <p>The coefficients of accumulation in the 1200, 600 mg (BID) group, however, were about 3 on Day 2 and 10 on Day 6, and daily AUC increased during the multiple-dose period. These results were unaffected even if the subjects in the 1200, 400 mg (BID) group who had significantly high plasma favipiravir concentrations and were thought to have low AO activity were excluded.</p> <p>6) It was estimated that if the subjects in the 1200, 400 mg (BID) group received 1200, 600 mg (BID), daily AUC would increase to Day 3, but would remain fairly constant thereafter.</p> <p>These results were different from the actual results in the 1200, 600 mg (BID) group in this clinical study since the coefficient of accumulation would not increase significantly. It was also estimated that if the subjects in the 1200, 600 mg (BID) group received 1200, 400 mg (BID), daily AUC would increase slightly during the multiple-dose period. These results were different from the actual results in the 1200, 400 mg (BID) group in this clinical study since the coefficient of accumulation would increase to about 2 on Day 2 and 12 on Day 6.</p> <p>7) Favipiravir RTP concentrations in the lungs estimated by the simulation model reached the targeted favipiravir RTP concentration in the lung, which confers a survival rate of 100% in a mouse model of lethal infection, in 5 of the 6 subjects in the 1200, 400 mg (BID) group and 4 of the 6 subjects in the 1200, 600 mg (BID) group.</p>
21. Safety Results	<p>No deaths or serious adverse events occurred. As other significant adverse events, rash was reported in 1 subject in the 1200, 600 mg (BID) group. This event was assessed as probably related to the test drug. Adverse events were reported in 66.7% (4/6 subjects, 4 events) in the 1200, 400 mg (BID) group, 83.3% (5/6 subjects, 7 events) in the 1200, 600 mg (BID) group, and 3/4 subjects (3 events) in the placebo group. Adverse events related to the test drug were reported in 66.7% (4/6 subjects, 4 events) in the 1200, 400 mg (BID) group, 83.3% (5/6 subjects, 7 events) in the 1200, 600 mg (BID) group, and 2/4 subjects (2 events) in the placebo group. Rash in 1 subject in the 1200, 600 mg (BID) group and syncope in 1 subject in the placebo group were moderate in severity. All other adverse events were mild in severity.</p> <p>2) Rash leading to discontinuation was reported as a significant adverse event in 1 subject in the 1200, 600 mg (BID) group. The event was moderate in severity and was deemed to be related to the test drug by the principal investigator. Eosinophil levels of the subject remained normal throughout the study period. The event did not show plasma concentration dependence.</p> <p>3) Blood uric acid increased as the most common adverse event was reported in 50.0% (3 /6 subjects, 3 events) in the 1200, 400 mg (BID) group and 83.3% (5/6 subjects, 5 events) in the 1200, 600 mg (BID) group. This event was not reported in the placebo group. No moderate or significant adverse events occurred in the 1200, 400 mg (BID) group, in which adverse events were lower than in the 1200, 600 mg (BID) group.</p>

	<p>4) Endocrinological tests related to the testes showed no variation considered to be clinically abnormal even when the daily AUC of favipiravir exceeded 1500 <math>\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}</math>.</p> <p>5) There were no clinically significant findings in vital signs or 12-lead ECG during the study period.</p> <p>6) The subject in the 1200, 400 mg (BID) group had low AO activity, the primary metabolic enzyme of favipiravir, but the tolerability to favipiravir for this subject was identified.</p>
22. Conclusions	<p>In this clinical study, the tolerability and the pharmacokinetics of favipiravir were identified at an initial dose of 1200 mg and a second dose of 400 mg on Day 1 and then 400 mg twice daily for 6 days (but once daily on Day 7) and an initial dose of 1200 mg and a second dose of 600 mg on Day 1 and then 600 mg twice daily for 6 days (but once daily on Day 7). Both dosages may therefore be used in patients.</p>

**Applicant (Marketing Authorization holder)**

<b>Signature</b>	
<b>Date</b>	<b>25<sup>th</sup> October 2020</b>
<b>Full name with Position</b>	<b>Dr. Shifa Farhan Shaikh MBBS, MD. Lead – Medico Regulatory Affairs</b>





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	<b>T705aJP111</b> <b>Фаза 1, багаторазове пероральне ведення високих доз препарату для оцінки переносимості та фармакокінетики фавіпіравіру у здорових добровольців</b>
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I,
7. Період проведення клінічного випробування	CPC Clinic, Medipolis Medical Research Institute  3 19 липня 2009 року по 12 квітня 2010 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Японія

9. Кількість досліджуваних	16
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Для оцінки безпеки, переносимості та фармакокінетики високих доз фавіпіравіру при прийомі протягом 7 днів у здорових японських чоловіків.
11. Дизайн клінічного випробування	Дослідження багаторазового перорального введення високих доз
12. Основні критерії включення	а) Добровольці у віці від 20 до 39 років на момент підписання інформованої згоди. б) Добровольці з ІМТ від 18,5 до 30,0 кг / м <sup>2</sup> і з масою тіла 58,0 кг і більше.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Досліджуваний препарат та номер партії: (1) Вивчення препарату Таблетки Т-705а [200] (номер партії МА507F200) (2) Плацебо Таблетки Т-705а [плацебо (100)] (номер партії LE602F100) Спосіб введення: Суб'єкти досліджуваних груп отримували призначений режим дозування препарату перорально між прийомами їжі (їжу вживали, принаймні, за 2 години до і, принаймні, за 1 годину після прийому препаратів) та 240 мл води протягом 60 секунд. Інтервал дозування між двократним прийомом на день становив 12 годин, пити воду було дозволено, за винятком 1 години до та після прийому дози препарату. • Суб'єкти групи 1 отримували початкову дозу 1200 мг та другу дозу 400 мг у 1-й день, потім 400 мг двічі на день протягом 6 днів (і один раз на день на 7-й день): 6 таблеток Т-705а [200] або таблетки плацебо, як початкова доза на 1-й день, потім 2 таблетки Т-705а [200] або таблетки плацебо • Суб'єкти 2-ї групи отримували початкову дозу 1200 мг та другу дозу 600 мг 1-го дня, а потім 600 мг двічі на день протягом 6 днів (і 1 раз на добу на 7-й день): 6 таблеток Т-705а [200] або таблетки плацебо як початкова доза на 1-й день, потім 3 таблетки Т-705а [200] або таблетки плацебо
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо
15. Супутня терапія	Суб'єктам, які беруть участь у цьому клінічному дослідженні, забороняється застосовувати будь-які інші препарати, крім досліджуваних (включаючи препарати за рецептом, рослинні препарати та добавки) та методи лікування, які можуть впливати на безпеку та фармакокінетику випробуваних препаратів.
16. Критерії оцінки ефективності	(1) Фармакокінетичний аналіз 1) Рівні концентрацій в плазмі крові та екскреція з сечею фавіпіравіру та М1. Рівні концентрацій в плазмі крові та екскреція з сечею в залежності від часу та сукупна швидкість екскреції з сечею.



	<p>2) Розрахунок фармакокінетичних параметрів фавіпіравіру та M1 з використанням некомпартментального методу Фармакокінетичні параметри фавіпіравіру та M1 для початкової дози на 1-й день та кінцевої дози на 7-й день були розраховані з використанням некомпартментального методу. Зведені статистичні дані щодо фармакокінетичних параметрів були розраховані для різних груп та різного часу введення (тобто початкова доза на 1 та 7 день). Були розраховані наступні фармакокінетичні параметри: Фавіпіравір та M1: <math>C_{max}</math>, AUC (AUC, <math>AUC_{0-t}</math>, <math>AUC_{\tau}</math>), <math>AUC_{0-t}/AUC</math>, <math>t_{1/2}</math>, <math>t_{max}</math>, UR, CL/F (лише для фавіпіравіру), CLr, MRT, та Vd/F (лише для фавіпіравіру)</p> <p>3) Розрахунок коефіцієнта накопичення Коефіцієнти накопичення розраховували шляхом ділення <math>C_{min}</math> для кожної дози на 1 день <math>C_{12}</math>.</p> <p>4) Порівняння змодельованих концентрацій у плазмі крові з фактичними значеннями Концентрації в плазмі крові, змодельовані моделлю МВІ-РК, порівнювали з фактичними значеннями.</p> <p>5) Щоденна AUC Щоденну AUC в часі оцінювали за моделлю МВІ-РК.</p> <p>6) Моделювання концентрації фавіпіравіру-РТФ у легеневій тканині Були представлені концентрації фавіпіравіру-РТФ для кожного суб'єкта, оцінені при моделюванні концентрацій фавіпіравіру-РТФ у легеневій тканині людини. Були представлені концентрації фавіпіравіру-РТФ у легенях для кожного суб'єкта у введенні початкової дози та через 12, 24, 36 та 48 годин після завершення прийому. Для кожної групи були розраховані узагальнені статистичні дані, геометричні медіани, коефіцієнти варіації та стандартна похибка. Подібним чином для кожного суб'єкта було представлено відсоток часу, коли концентрація фавіпіравіру-РТФ у легенях перевищувала 0,4 мкмоль/кг легені. Для кожної групи були розраховані узагальнені статистичні дані, геометричні медіани, коефіцієнти варіації та стандартна похибка.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>(1) Безпека Дослідники оцінювали тяжкість та причини виникнення побічних явищ, які мали місце під час клінічного дослідження. Побічні явища класифікувались за 3-бальною шкалою тяжкості («Легка», «Помірна» або «Тяжка»), посиляючись на Критерії шкали тяжкості та за 5-бальною шкалою (від 1 до 5), посиляючись на загальні термінологічні критерії NCI щодо несприятливих подій v.3.0 (японська версія JCOG / JSCO). Якщо побічна реакція не відповідала жодній оцінці, її оцінювали за посиланням на шкалу критеріїв тяжкості. «Легкий», «Помірний», «Тяжкий», «Загрожує життю або інвалідизує» та «Смерть, пов'язана з побічним явищем» відповідала «1-му ступеню», «2-му ступеню», «3-му ступеню», «4-му ступеню» та «5-му ступеню» відповідно. Причинно-наслідковий зв'язок із досліджуваним препаратом оцінювали за шкалою з п'яти категорій 1. «Достовірний», 2. «Ймовірний», 3. «Можливий», 4. «Віддалений» або 5. «Без</p>



	<p>достовірного зв'язку», відповідно до Критеріїв причинно-наслідкового зв'язку несприятливих явищ. Небажані явища, оцінені як 1-4, розглядалися як пов'язані з досліджуваним препаратом.</p> <p>У цьому клінічному дослідженні були визначені значущі побічні явища такі:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Побічні явища, що призводять до припинення лікування</li> <li>• Побічні явища одночасно задовольняють наступні умовами: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ступінь тяжкості явища щонайменше 2 ступеня або середнього ступеня тяжкості.</li> <li>- Якщо застосувалась супутня терапія для лікування побічних явищ, принаймні, протягом 3 днів</li> </ul> </li> </ul>
18. Статистичні методи	<p>(1) Фармакокінетичний аналіз</p> <p>1) Рівень концентрації в плазмі крові та екскреція з сечею фавіпіравіру та М1.</p> <p>Рівень концентрації в плазмі крові та екскреція з сечею в залежності від часу та кумулятивна швидкість екскреції з сечею.</p> <p>2) Розрахунок фармакокінетичних параметрів фавіпіравіру та М1 з використанням некомпартментального методу.</p> <p>Фармакокінетичні параметри фавіпіравіру та М1 для введеної початкової дози на 1-й день та кінцевої дози на 7-й день були розраховані з використанням некомпартментального методу. Зведені статистичні дані щодо фармакокінетичних параметрів були розраховані для різних груп та різного часу введення (тобто початкова доза на 1 та 7 день).</p> <p>Розраховані наступні фармакокінетичні параметри: Фавіпіравір та М1: <math>C_{max}</math>, AUC (AUC, <math>AUC_{0-t}</math>, <math>AUC_{\tau}</math>), <math>AUC_{0-t}/AUC</math>, <math>t_{1/2}</math>, <math>t_{max}</math>, UR, CL/F (лише для фавіпіравіру), CLr, MRT, і Vd/F (лише для фавіпіравіру).</p> <p>3) Розрахунок коефіцієнта накопичення.</p> <p>Коефіцієнти накопичення розраховували діленням <math>C_{min}</math>, для кожної дози препарату, на перший день <math>C_{12}</math>.</p> <p>4) Порівняння змодельованих рівнів концентрацій у плазмі крові з фактичними значеннями.</p> <p>Рівні концентрацій в плазмі крові, змодельовані за допомогою моделі МВІ-РК, порівнювали з фактичними значеннями.</p> <p>5) Щоденна AUC</p> <p>Щоденний AUC за часовий проміжок оцінювали за моделлю МВІ-РК.</p> <p>6) Моделювання концентрації фавіпіравіру-РТФ у легеневій тканині.</p> <p>Були представлені рівні концентрації фавіпіравіру-РТФ для кожного суб'єкта, оцінені змодельованою концентрацією фавіпіравіру-РТФ у легеневій тканині людини.</p> <p>Були представлені концентрації фавіпіравіру-РТФ у легенях для кожного суб'єкта у початковій дозі та через 12, 24, 36 та 48 годин після завершення прийому. Зведені статистичні дані, геометричні середні значення, коефіцієнти варіації та стандартна похибка були розраховані для кожної групи.</p> <p>Подібним чином для кожного суб'єкта було представлено відсоток часу, коли концентрація фавіпіравіру-РТФ у легенях перевищувала 0,4 мкмоль/кг легені. Зведені статистичні дані, геометричні середні</p>



	значення, коефіцієнти варіації та стандартна похибка були розраховані для кожної групи.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові дорослі японські чоловіки, старше 45 і молодші 65 років. (Східна Азія)
20. Результати ефективності	<p>(1) Фармакокінетичні результати</p> <p>1) У групі з дозуванням препарату 1200 мг, 400 мг (прийом два рази на день) пікова концентрація фавіпіравіру в плазмі крові була найвищою при прийомі початкової дози в 1-й день. Пікова максимальна та мінімальна концентрації не збільшувались при прийомі багаторазових доз по 400 мг після прийому другої дози 1-го дня. На відміну від цього, у групі з дозуванням 1200 мг, 600 мг (BID) пікова концентрація фавіпіравіру у плазмі крові була найвищою на 7-й день. Пікова максимальна та мінімальна концентрації зростали при прийомі багаторазових доз по 600 мг після другої дози з 1-го дня. У кожній групі фавіпіравір здебільшого виводився з плазми крові через 48 годин після прийому завершальної дози.</p> <p>2) Кумулятивна швидкість екскреції фавіпіравіру з сечею становила до 48 годин після прийому остаточної дози і ця швидкість була дуже низькою - 0,8% як у групі 1200 мг, 400 мг (BID), так і в групі 1200 мг, 600 мг (BID).</p> <p>Кумулятивна швидкість виведення з сечею від M1 до 48 годин після прийому останньої дози становила 53,1% у групі 1200 мг, 400 мг (BID) та 60,3% у групі 1200 мг, 600 мг (BID).</p> <p>3) Фармакокінетичні параметри фавіпіравіру при прийомі початкової дози на 1-й день порівнювали з показниками на 7-й день. CL/F знижувався у групі 1200 мг, 400 мг (BID), але інші фармакокінетичні параметри залишались незмінними. Навпаки, у групі з 1200 мг, 600 мг (BID) <math>C_{max}</math> та AUC зростали а CL/F зменшувались, але CLr був подібним. Що стосується фармакокінетичних параметрів M1, <math>t_{1/2}</math> був довший на 7-й день, ніж при прийомі початкової дози на 1-й день, але CLr був подібним як у групі з 1200 мг, 400 мг (BID), так і у групі 1200 мг, 600 мг (BID).</p> <p>4) Моделювання в групах, що приймали 1200 мг, 400 мг (BID) та 1200 мг, 600 мг (BID) з використанням моделі MBI-ПК показало, що фактичні концентрації фавіпіравіру в плазмі крові були співрозмірними з розрахунковими концентраціями.</p> <p>5) Коефіцієнти накопичення в групі 1200 мг, 400 мг (BID) залишалися постійними близько 1, а добова AUC залишалася подібною до величини 1-го дня, протягом усього періоду прийому багаторазових доз. Однак коефіцієнти накопичення у групі 1200 мг, 600 мг (BID), становили близько 3-х на 2-й день та 10-ти на 6-й день, а щоденний AUC збільшувалася протягом періоду прийому багаторазових доз. Ці результати не змінювалися, навіть якщо виключали пацієнтів із групи 1200 мг, 400 мг (два рази на добу), які мали значно вищі концентрації фавіпіравіру в плазмі крові та вважали, що вони мають нижчу активність АО.</p>



	<p>б) Було підраховано, що якби суб'єкти в групі 1200 мг, 400 мг (ВІД) отримували 1200 мг, 600 мг (ВІД), щоденний показник АUC збільшувався б до 3-го дня, але в подальшому залишався на постійному рівні.</p> <p>Ці результати відрізнялися від фактичних результатів у групі 1200 мг, 600 мг (ВІД) у цьому клінічному дослідженні, оскільки коефіцієнт накопичення не збільшився б суттєво. Також було підраховано, що якщо суб'єкти групи 1200 мг, 600 мг (ВІД) отримували б 1200 мг, 400 мг (ВІД), щоденний АUC незначно б зростав протягом всього періоду прийому багаторазових доз. Ці результати відрізнялись від фактичних результатів у групі 1200 мг, 400 мг (ВІД) у цьому клінічному дослідженні, оскільки коефіцієнт накопичення збільшився б приблизно до 2-х на 2 день та до 12-ти на 6 день.</p> <p>7) Рівень концентрації фавіпіравіру-РТФ у легенях, оцінений шляхом моделювання, і досягли цільової концентрації фавіпіравіру-РТФ в легенях, що забезпечує 100% виживаність на мишачій моделі летальної інфекції у 5 з 6 суб'єктів у 1200 мг, 400 мг (ВІД) та 4 з 6 суб'єктів у групі 1200 мг, 600 мг (ВІД).</p>
21. Результати безпеки	<p>Смертей та серйозних побічних явищ не було. Інші значні побічні явища, такі як висип, повідомлявся у 1 пацієнта в групі 1200 мг, 600 мг (ВІД). Цей випадок був оцінений як, ймовірно пов'язаний з досліджуваним препаратом. Побічні явища були зареєстровані у 66,7% (4/6 суб'єктів, 4 випадки) у групі 1200 мг, 400 мг (ВІД), 83,3% (5/6 суб'єктів, 7 випадків) у групі 1200 мг, 600 мг (ВІД) та 3/4 суб'єкти (3 випадки) у групі плацебо. Побічні явища, пов'язані з досліджуваним препаратом, були зареєстровані у 66,7% (4/6 суб'єктів, 4 випадки) у групі 1200 мг, 400 мг (ВІД), 83,3% (5/6 суб'єктів, 7 випадки) у 1200 мг, 600 мг (ВІД) та 2/4 суб'єктів (2 випадки) у групі плацебо. Висип, що виник у 1 пацієнта у групі 1200 мг, 600 мг (ВІД) та синкопального стану в 1-го пацієнта у групі плацебо були класифіковані як середнього ступеня тяжкості. Усі інші побічні явища були легкими за ступенем тяжкості.</p> <p>2) Виникнення висипу, що призвів до припинення лікування, був зареєстрований як важливий побічний випадок у 1 пацієнта в групі 1200 мг, 600 мг (ВІД). Випадок був класифікований як середнього ступеня тяжкості, і головний дослідник визнав його пов'язаним із досліджуваним препаратом. Рівень еозинофілів у досліджуваного залишався нормальним протягом усього періоду дослідження. Випадок не показав залежність між рівнем концентрації препарату у плазмі крові.</p> <p>3) Підвищення рівня сечової кислоти в крові, найчастіше побічне явище оскільки був зареєстроване у 50,0% (3/6 суб'єктів, 3 випадки) у групі 1200 мг, 400 мг (ВІД) та 83,3% (5/6 суб'єктів, 5 випадків) у групі 1200 мг, 600 мг (ВІД). Такі випадки не повідомлялись у групі плацебо. Помірних або значних побічних явищ не спостерігалось у групі 1200 мг, 400 мг (ВІД), у яких кількість побічних явищ була меншою, ніж у групі 1200 мг, 600 мг (ВІД).</p> <p>4) Гормональні тести, пов'язані з показниками репродуктивної функції чоловіків, не показали жодних змін, які вважаються клінічно</p>



	<p>неприйнятними, навіть коли добова АUC фавіпіравіру перевищувала 1500 мкг·год/мл.</p> <p>5) Протягом досліджуваного періоду не було клінічно значущих змін щодо життєво важливих показників або змін показників ЕКГ у 12 відведеннях.</p> <p>6) Суб'єкт у групі 1200 мг, 400 мг (BID) мав низьку активність АО, основного метаболічного фермент фавіпіравіру, але це було інтерпретовано як індивідуальна непериносимість фавіпіравіру.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>У цьому клінічному дослідженні переносимість та фармакокінетика фавіпіравіру були дослідженні у початковій дозі 1200 мг та другій дозі 400 мг у 1-й день, а потім 400 мг двічі на день протягом 6 днів (але один раз на день на 7-й день) та початкова доза 1200 мг та друга доза 600 мг у 1-й день, а потім 600 мг двічі на день протягом 6 днів (але 1 раз на 7-й день). Тому обидва варіанти дозування можуть застосовуватися у пацієнтів.</p>

**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)

Переклад  
ЗГІДНО З  
ОРИГІНАЛОМ  
Юлія М.  
Ашві



15.03.21

Dugamou 6

161

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	<b>Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier)</b>
5. Full name of clinical trials, code number of clinical trial	<b>T705aJP114</b> <b>Food-Effect Study on the Pharmacokinetics of Favipiravir in Healthy Volunteers</b>
6. Phase of clinical trial	Phase I,
7. Clinical trial was held	Heishinkai Medical Group Incorporated, Osaka Pharmacology Clinical Research Hospital From January 26, 2010 to February 17, 2010
8. Countries where the clinical trial was held	Japan
9. Number of subjects	16
10. Objective and secondary goals of the clinical trial	To investigate, using a crossover design, the food-effect on the efficacy of favipiravir in healthy adult Japanese males taking a single oral dose of 1200 mg of favipiravir under fasting conditions and after a meal.
11. Clinical trial design	A crossover design
12. Main entry criteria	a) Volunteers aged between 20 and 39 years on the day of consent. b) Volunteers with a BMI of between 18.5 and 30.0 kg/m <sup>2</sup> , and with a body weight of 55.0 kg or more.



13. Studied drug, posology, strength	<p>Test drug and lot number: T-705a tablet [200]: MA506F200</p> <p>Mode of administration: (1) Fasted administration Subjects received 1200 mg of favipiravir (6 T-705a tablets [200]) orally with 200 mL of water within 60 seconds after fasting for at least 10 hours. Meals were provided 4 hours or more after dosing and drinking water was permitted except within 1 hour before and after dosing.</p> <p>(2) Fed administration A standard high-fat meal was consumed within 30 minutes after fasting for at least 10 hours. Thirty minutes after the start of the consumption of the high-fat meal, subjects received 1200 mg of favipiravir (6 T-705a tablets [200]) orally with 200 mL of water within 60 seconds. Meals were provided 4 hours or more after dosing and drinking water was permitted except within 1 hour before and after dosing.</p>
14. Comparator, dosage, posology, strength	--
15. Concomitant therapy	Subjects taking part in this clinical study are forbidden to take any drugs other than the test drugs (including general drugs, herbal drugs and supplements) and treatments which may affect the safety and pharmacokinetics of the test drugs
16. Efficacy Endpoints	<p>Pharmacokinetics: C<sub>max</sub> and AUC were used as parameters to assess the food-effect in reference to Guidance for Industry, Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies of the Food and Drug Administration (FDA) and Guideline for Bioequivalence Studies of Generic Products. There was no food-effect on pharmacokinetics if the 90% confidence intervals for the ratios (fed administration/fasted administration) of the geometric means of C<sub>max</sub>, AUC, AUC<sub>0-t</sub>, and AUC<sub>0-12</sub> of favipiravir between fed administration and fasted administration were contained within the limits of 0.8 to 1.25.</p>
17. Safety Endpoints	<p>Safety: 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).</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 as "1. Definite," "2. Probable," "3. Possible," "4. Remote" or "5. Unrelated" by referring to the Criteria for Causal Relationship to the Test Drug.</p> <p>Adverse events assessed as 1 to 4 were regarded as related to the test drug.</p>




18. Statistical methods	<p>Statistical methods:</p> <p>(1) Pharmacokinetic analysis</p> <p>1) Plasma concentrations versus time Plasma concentrations versus time for favipiravir and M1 of the fed administration and the fasted administration were presented.</p> <p>2) Calculation of pharmacokinetic parameters using a non-compartmental method Pharmacokinetic parameters and summary statistics for favipiravir and M1 of the fed administration and the fasted administration were calculated. The following pharmacokinetic parameters were calculated: Favipiravir: AUC, AUC0-t, AUC0-12, AUC0-t/AUC, Cmax, tmax, MRT, t1/2, CL/F, Vd/F, ke M1: AUC, AUC0-t, AUC0-12, AUC0-t/AUC, Cmax, tmax, MRT, t1/2, ke</p>
19. Demographics of the studied population (gender, age, race as well)	Healthy adult Japanese males who were aged between 20 and 39 years
20. Efficacy Results	<p>(1) The time to maximum plasma concentrations of favipiravir and M1 in the fed administration group was longer than in the fasted administration group, and the peak was slightly lower, but the subsequent elimination process was unchanged. Tmax of favipiravir and M1 in the fed administration group were 1 hour longer than in the fasted administration group, and Cmax was lower, but other pharmacokinetic parameters were similar between the fed administration group and the fasted administration group.</p> <p>(2) The ratios (90% confidence intervals) of the geometric means of Cmax, AUC, AUC0-t, and AUC0-12 of favipiravir in the fed administration group to the fasted administration group were 0.908 (0.826 to 0.998), 0.963 (0.888 to 1.044), 0.963 (0.888 to 1.045), and 0.949 (0.887 to 1.016). The 90% confidence interval of the ratio of the geometric mean of each pharmacokinetic parameter was contained within the limits of 0.8 to 1.25.</p>
21. Safety Results	<p>(1) No deaths or serious adverse events occurred in this clinical study. As other significant adverse events, pruritus and rash were reported in 1 subject in the fed administration group. The causal relationship of these events to the test drug was possibly related for both. Adverse events were reported in 6.7% (1/15 subjects, 6 events) in the fasted administration group and 6.3% (1/16 subjects, 2 events) in the fed administration group. Adverse events related to the test drug were reported in 6.3% (1/16 subjects, 2 events) in the fed administration group. All adverse events were mild in severity and resolved without treatment.</p> <p>(2) There were no clinically significant findings in vital signs except pyrexia attributable to gastroenteritis norovirus or 12-lead ECG during the study period.</p>
22. Conclusions	Regarding the plasma concentrations versus time, tmax of favipiravir and M1 in the fed administration group was 1 hour longer than in the fasted administration group, and Cmax was lower, but the subsequent elimination process was unchanged. The 90% confidence intervals of the ratios of the geometric means of Cmax, AUC, AUC0-t, and AUC0-12 of favipiravir in the fed administration group to the fasted administration group were contained in the limits of 0.8 to 1.25. Also, in terms of safety, there were



no differences in terms of incidences and severities of adverse events between the fasted administration and fed administration groups, and there were no significant changes in vital signs, 12-lead ECG or clinical findings. In conclusion, the administration of favipiravir is possible either under fasting conditions or after a meal, since there are no clinically significant changes in pharmacokinetics that may impact drug efficacy.

**Applicant (Marketing Authorization holder)**

<b>Signature</b>	
<b>Date</b>	25 <sup>th</sup> October 2020
<b>Full name with Position</b>	Dr. Shifa Farhan Shaikh MBBS, MD. Lead – Medico Regulatory Affairs



Помоло Прегота Влада  
 Мухомов 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	<b>T705aJP114</b> Дослідження впливу харчування на фармакокінетику фавіпіравіру у здорових добровольців
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I,
7. Період проведення клінічного випробування	Heishinkai Medical Group Incorporated, Osaka Pharmacology Clinical Research Hospital 3 26 січня 2010 року по 17 лютого 2010 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Японія



9. Кількість досліджуваних	16
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Щоб дослідити, вплив харчування на ефективність фавіпіравіру у здорових дорослих японських чоловіків, які приймають одну пероральну дозу 1200 мг фавіпіравіру в умовах натщесерце та після прийому їжі, використовуючи перехресний дизайн.
11. Дизайн клінічного випробування	Перехресний дизайн дослідження
12. Основні критерії включення	а) Добровольці у віці від 20 до 39 років на момент підписання інформованої згоди. б) Добровольці з ІМТ від 18,5 до 30,0 кг / м <sup>2</sup> і з масою тіла 55,0 кг і більше.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Досліджуваний препарат та номер партії: Таблетки Т-705а [200]: MA506F200 Спосіб застосування: (1) Застосування натще Добровольці отримували 1200 мг фавіпіравіру (6 таблеток Т-705а [200]) перорально з 200 мл води протягом 60 секунд натще протягом не менше 10 годин. Прийом їжі відбувався через 4 години або більше після прийому першої дози, і дозволялося пити воду за виключенням 1 години до і після прийому дози препарату. (2) Застосування після прийому їжі Стандартну їжу з високим вмістом жиру споживали протягом 30 хвилин після голодування протягом не менше 10 годин. Через 30 хвилин після початку прийому їжі з високим вмістом жиру, суб'єкти отримували 1200 мг фавіпіравіру (6 таблеток Т-705а [200]) перорально з 200 мл води протягом 60 секунд. Прийом їжі відбувався через 4 години або більше після прийому першої дози, і дозволялося пити воду, за виключення 1 години до і після прийому дози препарату.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	--
15. Супутня терапія	Суб'єктам, які беруть участь у цьому клінічному дослідженні, забороняється приймати будь-які інші препарати, крім випробуваних (включаючи препарати за рецептом, рослинні препарати та харчові добавки) та методи лікування, які можуть впливати на безпеку та фармакокінетику випробуваних препаратів.
16. Критерії оцінки ефективності	Фармакокінетика: C <sub>max</sub> та АUC використовувались як параметри для оцінки харчового ефекту з урахуванням ківництва з промисловості, біодоступності харчових продуктів та досліджень біоеквівалентності харчових продуктів та керівництвом управління з контролю продовольства і медикаментів (FDA) та керівних принципів для досліджень біоеквівалентності загальних продуктів харчування. Не було ніякого харчового впливу на фармакокінетику, 90% довірчих інтервалів для співвідношень (введення після прийому їжі / введення



	натщесерце) геометричних показників $C_{max}$ , AUC, $AUC_{0-t}$ та $AUC_{0-12}$ фавіпіравіру між прийомом після їжі та натщесерце коливалися в межах від 0,8 до 1,25.
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпека:</p> <p>Побічні ефекти класифікувались за 3-х бальною шкалою тяжкості («Легкий», «Помірний» або «Тяжкий»), посилюючись на критерії шкали тяжкості та за 5-бальною шкалою (від 1 до 5), посилюючись на загальні термінологічні критерії NCI щодо несприятливих подій v.3.0 (японська версія JCOG / JSCO).</p> <p>Якщо побічна реакція не відповідає жодній оцінці, її оцінювали за посиланням на шкалу критеріїв тяжкості. «Легкий», «Помірний», «Тяжкий», «Загрожує життю або інвалідизує» та «Смерть, пов'язана з побічним явищем» відповідали «1-му ступеню», «2-му ступеню», «3-му ступеню», «4-му ступеню», та «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>Статистичні методи:</p> <p>(1) Фармакокінетичний аналіз</p> <p>1) Концентрація в плазмі крові в залежності від часу</p> <p>Були представлені показники концентрації фавіпіравіру та M1 у режимі після прийому їжі та натщесерце, у плазмі крові.</p> <p>2) Розрахунок фармакокінетичних параметрів проводився із використанням некомпартментного методу. Розраховувались фармакокінетичні параметри та зведені статистичні дані щодо фавіпіравіру та M1 введеного після прийому їжі та натщесерце. Нижче наведена фармакокінетика</p> <p>Розраховано параметри:</p> <p>Фавіпіравір: AUC, <math>AUC_{0-t}</math>, <math>AUC_{0-12}</math>, <math>AUC_{0-t}/AUC</math>, <math>C_{max}</math>, <math>t_{max}</math>, MRT, <math>t_{1/2}</math>, CL/F, Vd/F, kel</p> <p>M1: AUC, <math>AUC_{0-t}</math>, <math>AUC_{0-12}</math>, <math>AUC_{0-t}/AUC</math>, <math>C_{max}</math>, <math>t_{max}</math>, MRT, <math>t_{1/2}</math>, kel.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові дорослі японські чоловіки у віці від 20 до 39 років
20. Результати ефективності	<p>(1) Час досягнення максимальних концентрацій фавіпіравіру та M1 у плазмі крові у групі, яка приймала препарат після прийому їжі, був довшим, ніж у групі, яка приймала натще, і також пік концентрації був трохи меншим, але подальший процес елімінації був незмінним. <math>T_{max}</math> фавіпіравіру та M1 у групі, яка отримувала препарат після прийому їжі була на 1 годину довшою, ніж у групі, яка приймала препарат натщесерце, а <math>C_{max}</math> була нижчою, але інші фармакокінетичні параметри були подібними в обох групах.</p> <p>(2) Співвідношення (90% довірчих інтервалів) геометричних середніх значень <math>C_{max}</math>, AUC, <math>AUC_{0-t}</math> та <math>AUC_{0-12}</math> фавіпіравіру в групі, що приймала препарат після їжі, до групи, яка приймала натще, становило 0,908 (0,826 до 0,998), 0,963 (0,888 до 1,044), 0,963 (від 0,888 до 1,045) та 0,949 (від 0,887 до 1,016). Довірчий інтервал 90%</p>



	<p>відношення середнього геометричного значення кожного фармакокінетичного параметру містився в межах від 0,8 до 1,25.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>(1) У цьому клінічному дослідженні не спостерігалось летальних випадків чи серйозних побічних явищ. Як інші побічні явища, у 1 пацієнта в групі, яка отримувала препарат після їжі, повідомлялося про свербіж та висип.          Причинно-наслідковий зв'язок цих подій із досліджуваним препаратом, можливо, був пов'язаний для обох випадків. Побічні явища були зареєстровані у 6,7% (1/15 суб'єктів, 6 випадків) у групі, яка приймала препарат натще і 6,3% (1/16 суб'єкти, 2 випадки) у групі, яка отримувала препарат після прийому їжі. Побічні явища, пов'язані з випробуванням препаратом, були зареєстровані у 6,3% (1/16 суб'єктів, 2 випадки) у групі, яка отримувала препарат після прийому їжі. Усі побічні явища були легкими за ступенем тяжкості та проходили без лікування.          (2) Клінічно значущих відхилень, щодо життєво важливих показників не було, за винятком підвищення температури тіла, пов'язаного з норівірусним гастроентеритом, або в ЕКГ у 12 відведеннях протягом всього дослідження.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Що стосується концентрацій у плазмі крові в залежності від часу, <math>t_{max}</math> фавіпіравіру та M1 у групі, яка отримувала препарат після прийому їжі, то вона була на 1 годину довшою, ніж у групі, яка приймала препарат натще, а <math>C_{max}</math> була нижчою, але подальший процес елімінації був незмінним. Межі 90% довірчих інтервалів співвідношень геометричних середніх значень <math>C_{max}</math>, AUC, <math>AUC_{0-t}</math> та <math>AUC_{0-12}</math> фавіпіравіру в групі, що отримувала препарат після прийому їжі, до групи, яка приймала препарат натще, коливалися у межах від 0,8 до 1,25. Окрім того, з точки зору безпеки, не було відмінностей щодо частоти та тяжкості побічних явищ між групою, що приймала препарат натще і групою, яка приймала препарат після прийому їжі, а також не було значних змін у життєвих показниках, ЕКГ у 12 відведеннях та інших клінічних даних. У заключення слід додати, що застосування фавіпіравіру можливе як в умовах натщесерце, так і після прийому їжі, оскільки не спостерігається клінічно значущих змін у фармакокінетиці, які можуть вплинути на ефективність препарату.</p>

**Заявник (власник реєстраційного посвідчення)**

Підпис

/Підпис/

Дата

25.10.2020

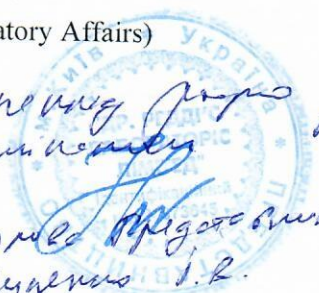
Повне ім'я та посада

Др. Шифа Фархан Шайх МББС, МД  
(Dr. Shifa Farhan Shaikh MBBS, MD)

Ведучий спеціаліст медичного та регуляторного департаменту

(Lead – Medico Regulatory Affairs)

*переміг дурно з*  
*дружину*  
*Роман Вікторович*  
*Мухомов І.В.*





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	<b>Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier)</b>
5. Full name of clinical trials, code number of clinical trial	<b>T705aJP115</b> <b>QT/QTc Evaluation Study of Favipiravir in Healthy Volunteers</b> <b>- Randomized Crossover Study -</b>
6. Phase of clinical trial	Phase I,
7. Clinical trial was held	Bioiatric Center, Kitasato University, Research Center for Clinical Pharmacology From October 11, 2010 to December 30, 2010
8. Countries where the clinical trial was held	Japan
9. Number of subjects	68
10. Objective and secondary goals of the clinical trial	Favipiravir (1200 mg and more) will be administered to healthy Japanese adults in a fasting state and the influence of the drug on QT/QTc interval will be compared with that of placebo in a crossover design. Moxifloxacin hydrochloride will be utilized as a positive control. Furthermore, before comparison and examination of the QT/QTc intervals, the tolerability, safety and pharmacokinetics of favipiravir at 2000 and 2400 mg will be examined in healthy Japanese adults.
11. Clinical trial design	Part A: Single-blind study Part B: Blinded and randomized crossover study with



	4-group-4-period
12. Main entry criteria	Inclusion criteria at screening 1) Subjects aged between 20 and 39 years on the date of obtaining consent 2) Subjects who have BMI value 18.5 or greater and less than 30.0 kg/m <sup>2</sup>
13. Studied drug, posology, strength	Study drug, Lot No.: T-705a tablet [200]: MA506F200 T-705a tablet [Placebo (100)]: LE602F100 Control drug, Lot No.: Avelox tablet 400 mg: J101 Dose and mode of administration: Test drug at a dose pre-determined for each group was orally administered with 240 ml water in about 60 seconds to subjects who fasted more than 10 hours. Part A consists of 2 groups, A-1 and A-2, and a single dose determined for each group (A-1: favipiravir 2000 mg, A-2: favipiravir 2400 mg) was orally administered. Group A-1 was administered first and A-2 was administered after the tolerance and safety of group A-1 was confirmed up to day 6. Part B consists of 4 groups, B-1, B-2, B-3 and B-4, and a single dose of favipiravir 1200 mg, favipiravir 2400 mg, placebo or moxifloxacin hydrochloride 400mg was orally administered at period 1 to 4 of each group, with the sequence determined by the person responsible for test drug allocation.
14. Comparator, dosage, posology, strength	Placebo
15. Concomitant therapy	(1) Concomitant medications and concomitant therapy Subjects taking part in this clinical study are forbidden to take any drugs other than the test drugs (including general drugs, herbal drugs and supplements) and treatments which may affect the safety and pharmacokinetics of the test drugs (for Part A, from the test drug administration to the end of the follow-up examination or discontinuation; for Part B, from the administration at period 1 to the end of the follow-up examination or discontinuation). However, only when the investigator allows, subjects are able to take other drugs or treatments with the exception of the drugs below, (1) and (2). If the investigator determines that the purpose of the use of the concomitant drug or treatment meets the subject withdrawal criteria, the subject will discontinue this clinical study. 1) Class Ia antiarrhythmic (Quinidine, Procainamide, etc.) 2) Class III antiarrhythmic (Amiodaron, Sotalol, etc.)
16. Efficacy Endpoints	Influence on QTc interval (Only Part B) : The assay sensitivity is considered to be guaranteed when the lower limit of the one-sided 95% confidence interval of the $\Delta\Delta QTc$ is more than 0 msec and the lower limit of the one-sided 95% confidence interval of the maximal value of $\Delta\Delta QTc$ is more than 5 msec after the administration of moxifloxacin hydrochloride. Once the assay sensitivity is confirmed, favipiravir is considered to have no prolongation effect on QT/QTc interval when the upper limit of the one-sided 95% confidence interval of the $\Delta\Delta QTc$ is below 10 msec after the administration of favipiravir.



17. Safety Endpoints	<p>Safety:</p> <p>Severity of each AE will be graded on a 3-point scale (“Mild”, “Moderate”, or “Severe”) using the scale shown in “criteria for the severity scale”. The grade will be ranked on 5-point grade scale (Grade 1 to 5) referring to the Japanese translation of Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE v3.0) version.</p> <p>If an AE does not be applied to any of the grades, the grade will be assessed by referring to “criteria for the severity scale”. “Mild” will be assessed as “Grade 1”, “moderate” as “Grade 2”, “severe” as “Grade 3”, “life-threatening or disabling” as “Grade 4”, and “death related to an AE” as “Grade 5”.</p> <p>Causal relationship of AEs to the test drug will be assessed using the scale shown in “criteria for causal relationship of AE to the test drug”. Adverse events assessed as 1 to 4 are regarded to be related to the test drug.</p>
18. Statistical methods	<p>Statistical methods:</p> <p>(1) QT/QTc analysis (only Part B)</p> <p>1) Time course of QT/QTc value Summary statistics and time course figures for QT/QTc values were shown.</p> <p>2) The <math>\Delta</math>QTc obtained after administration of favipiravir, moxifloxacin hydrochloride, or placebo. Summary statistics and figure for the time course of <math>\Delta</math>QTc for favipiravir, moxifloxacin hydrochloride or placebo administration were shown.</p> <p>3) The <math>\Delta\Delta</math>QTc obtained after administration of favipiravir or moxifloxacin hydrochloride and its one-sided 95% confidence interval. The <math>\Delta\Delta</math>QTc obtained after administration of favipiravir or moxifloxacin hydrochloride and its one-sided 95% confidence interval were calculated. Summary statistics and figure for the time course were shown.</p> <p>4) The relationship between plasma concentration of favipiravir or M1 and QTc interval prolongation The scatter diagram for plasma concentration of favipiravir or M1 and <math>\Delta\Delta</math>QTc was shown. One-sided 95% confidence interval of <math>\Delta\Delta</math>QTc for favipiravir or M1 plasma concentration was shown.</p> <p>(2) Pharmacokinetic Analysis</p> <p>1) Part A</p> <p>a) Time course of drug concentration in plasma The time course of favipiravir, M1 and moxifloxacin concentration in plasma was shown.</p> <p>b) Time course of drug concentration in urine</p> <p>c) Time course of favipiravir and M1 concentration in urine and cumulative excretion rate in urine were shown.</p> <p>d) Calculation of pharmacokinetic parameters for favipiravir, M1 and moxifloxacin using a model-independent analysis method. Pharmacokinetic parameters for favipiravir, M1 and moxifloxacin were calculated. Summary statistics for favipiravir, M1 and moxifloxacin was shown according to the treatment group Pharmacokinetic parameters to be calculated were as follows. Favipiravir: C<sub>max</sub>, AUC, AUC<sub>0-t</sub>, AUC<sub>0-t</sub>/AUC, t<sub>1/2</sub>, t<sub>max</sub>, UR, ke, CL/F, CL<sub>r</sub>, MRT, V<sub>d</sub>/F</p>



	<p>M1: Cmax, AUC, AUC0-t, AUC0-t/AUC, t1/2, tmax, UR, CLr, MRT (Statistical methods; continued from the previous page)</p> <p>2) Part B</p> <p>a) Time course of drug concentration in plasma The time course of favipiravir, M1 and moxifloxacin concentration in plasma is shown.</p> <p>b) Calculation of pharmacokinetic parameters for favipiravir, M1 and moxifloxacin using a model-independent analysis method. Pharmacokinetic parameters for favipiravir, M1 and moxifloxacin were calculated. Summary statistics for favipiravir, M1 and moxifloxacin was shown according to the treatment group. Pharmacokinetic parameters to be calculated were as follows. Favipiravir: Cmax, AUC, AUC0-t, AUC0-t/AUC, t1/2, tmax, ke, CL/F, MRT, Vd/F M1: Cmax, AUC, AUC0-t, AUC0-t/AUC, t1/2, tmax, MRT Moxifloxacin: Cmax, AUC, AUC0-t, AUC0-t/AUC, t1/2, tmax, ke, CL/F, MRT, Vd/F</p> <p>(3) Safety</p> <p>1) Adverse events Adverse events will be re-categorized based on the MedDRA/J ver.13.0 and the total results were obtained.</p> <p>2) Vital signs, 12-lead ECG and clinical laboratory parameters</p>
19. Demographics of the studied population (gender, age, race as well)	Healthy Japanese adults aged between 20 and 39 years (East Asians)
20. Efficacy Results	<p>(1) Results of QT/QTc and pharmacokinetics</p> <p>1) The maximum estimated values for <math>\Delta\Delta QTc</math> (Fridericia) with favipiravir 1200 and 2400 mg were 0.83 msec (3 hours after administration) and 0.50 msec (6 hours after administration), respectively. The maximum values of the upper limit of the one-sided 95% confidence interval with favipiravir 1200 and 2400 mg were 3.17 msec (6 hours after administration) and 2.88 msec (6 hours after administration), respectively. At any time point, the upper limit of the one-sided 95% confidence interval of <math>\Delta\Delta QTc</math> (Fridericia) estimate was less than 4 msec, which satisfied previously defined criteria that indicates no prolongation effect on QT/QTc interval (upper limit of the one-sided 95% confidence interval of <math>\Delta\Delta QTc</math> is below 10 msec). It was therefore concluded that a single dose of favipiravir at 1200 or 2400 mg has no prolongation effect on QT/QTc interval. Both <math>\Delta\Delta QTc</math> (Bazett) and <math>\Delta\Delta QTc</math> (Fridericia) yielded the same results.</p> <p>2) Since the result with moxifloxacin hydrochloride, which was used as a positive control, satisfied the pre-determined criteria (lower limit of the one-sided 95% confidence interval of <math>\Delta\Delta QTc</math> is more than 0 msec and the lower limit of the one-sided 95% confidence interval of maximum <math>\Delta\Delta QTc</math> is more than 5 msec), it was concluded that the assay sensitivity of this study was confirmed.</p> <p>3) The contributing rate of RR and QT, QTc (Fridericia) and QTc (Bazett) were 0.4779,</p>



	<p>0.0006 and 0.2149, respectively. Although QT was affected by RR, the contributing rate of QTc (Fridericia) was small and therefore it was concluded that this adjustment was appropriate. Similar results were obtained with favipiravir 1200 mg, moxifloxacin hydrochloride and placebo. Therefore, it was concluded that comparisons among treatment groups using QTc (Fridericia) as an index were feasible.</p> <p>4) QTc (Fridericia) for both favipiravir 1200 and 2400 mg shifted similarly to placebo. No subjects had a QTc (Fridericia) over 480 msec before and after administration and there was no significant difference in QTc (Fridericia) shift before and after administration compared to placebo.</p> <p>5) <math>\Delta</math>QTc (Fridericia) for both favipiravir 1200 and 2400 mg shifted similarly to placebo. No subjects had a <math>\Delta</math>QTc (Fridericia) over 60 msec and there was no significant difference in distribution of <math>\Delta</math>QTc (Fridericia) compared to placebo.</p> <p>6) Although it was reported that prolongation of QT/QTc interval is seen more often in females than in males there was no gender difference in <math>\Delta\Delta</math>QTc (Fridericia) after favipiravir 1200 mg, favipiravir 2400 mg and moxifloxacin hydrochloride administration.</p> <p>7) There was no increasing tendency for <math>\Delta</math>QTc (Fridericia) or <math>\Delta\Delta</math>QTc (Fridericia) accompanied by an increase in plasma favipiravir or M1 concentration.</p> <p>8) There was an increasing tendency for <math>\Delta</math>QTc (Fridericia) and <math>\Delta\Delta</math>QTc (Fridericia) following an increase in plasma moxifloxacin concentration.</p> <p>9) Plasma favipiravir concentration with single administration at 2000 and 2400 mg reached peak value 2 to 3 hours after administration. The <math>t_{1/2}</math> with 2000 and 2400 mg were 4.3 and 4.5 to 6.6 hours, respectively. Plasma M1 concentration with single administration of 2000 and 2400 mg doses reached peak value 1.5 hours after administration. The <math>t_{1/2}</math> at 2000 and 2400 mg was 6.4 and 5.9 to 11.4 hours, respectively. Cumulative urinary excretion rates of favipiravir up to 72 hours at both 2000 and 2400 mg doses were as small as or less than 1.0%.</p> <p>Cumulative urinary excretion rates of M1 at 2000 and 2400 mg were 71.8% and 66.7%, respectively. Geometric means of the <math>C_{max}</math> and the AUC after single administration of favipiravir 2000 and 2400 mg increased compared to favipiravir 1200 mg administration, while median <math>t_{max}</math> and mean <math>t_{1/2}</math> were prolonged, and mean CL/F decreased. As seen with favipiravir, geometric means of the <math>C_{max}</math> and the AUC of M1 after single administration at 2000 and 2400 mg increased compared to 1200 mg administration, while the median <math>t_{max}</math> and mean <math>t_{1/2}</math> were prolonged.</p> <p>There was no significant difference in the time course of plasma concentration, <math>C_{max}</math>, AUC, <math>t_{max}</math>, and <math>t_{1/2}</math> of moxifloxacin hydrochloride compared to results from a previous report.</p>
21. Safety Results	<p>There were no serious adverse events, including deaths, in Part A or Part B. Other significant adverse events included one event of discontinuation in one subject who developed rash after moxifloxacin hydrochloride administration. It was concluded that the causal relationship with the test drug was "possible".</p> <p>2) Adverse events in Part A included faeces hard (1 subject, 1 event) with favipiravir 2000 mg administration and diarrhoea (1 subject, 1 event) and faeces hard and blood uric acid increased (1 subject, 1 event each) with</p>




2400 mg administration. All adverse events were mild and a causal relationship with these adverse events from the test drug could not be ruled out. Common adverse events reported from more than 1 subject in Part B included headache (4 subjects, 4 events), activated partial thromboplastin time prolonged (3 subjects, 3 events), faeces hard (2 subjects, 3 events), nasopharyngitis (2 subjects, 2 events) with favipiravir 1200 mg administration, blood uric acid increased (6 subjects, 6 events), diarrhoea (4 subjects, 4 events), faeces hard (2 subjects, 2 events), erythema (2 subjects, 2 events), rash (2 subjects, 2 events), alanine aminotransferase increased (2 subjects, 2 events) and aspartate aminotransferase increased (2 subjects, 2 events) with favipiravir 2400 mg administration, diarrhoea (5 subjects, 5 events), nasopharyngitis (4 subjects, 4 events), headache (3 subjects, 3 events), nausea (3 subjects, 3 events), electrocardiogram QT prolonged (3 subjects, 3 events), vomiting (2 subjects, 3 events), abdominal discomfort (2 subjects, 2 events) and faeces hard (2 subjects, 2 events) with moxifloxacin hydrochloride administration, and nasopharyngitis (4 subjects, 4 events) and faeces hard (2 subjects, 2 events) with placebo administration. All adverse events were mild and there were no adverse events for which a causal relationship with the test drug was "definite". Among these, adverse events for which a causal relationship with the test drug could not be ruled out included headache (4 subjects, 4 events), activated partial thromboplastin time prolonged (3 subjects, 3 events) and faeces hard (2 subjects, 2 events) with 1200 mg favipiravir administration, blood uric acid increased (6 subjects, 6 events), diarrhoea (4 subjects, 4 events) and faeces hard (2 subjects, 2 events) with 2400 mg favipiravir administration, and diarrhoea (5 subjects, 5 events), headache (3 subjects, 3 events), electrocardiogram QT prolonged (3 subjects, 3 events), abdominal discomfort (2 subjects, 2 events), faeces hard (2 subjects, 2 events) and vomiting (2 subjects, 2 events) with moxifloxacin hydrochloride administration.

3) The incidence of blood uric acid increased as a specific adverse event associated with favipiravir, was 16.7% (1/6, 1 event) with favipiravir 2400 mg and none with 2000 mg in Part A. In Part B, the incidence was 10.7% (6/56, 6 events) and 1.8% (1/55, 1 event) with favipiravir 2400 mg and placebo, respectively, and none with favipiravir 1200 mg or moxifloxacin hydrochloride. The time course of the mean value of blood uric acid on the 1 day before administration, day 3 and day 6, with favipiravir 2000 mg was 5.2, 6.4 and 5.6 mg/dL, respectively and with favipiravir 2400 mg was 6.5, 7.4 and 6.6 mg/dL, respectively, in Part A. The time course of the mean value of blood uric acid on the 1 day before administration, day 3 and day 6 with favipiravir 1200 mg was 5.5, 5.9 and 5.9 mg/dL, respectively, in males and 4.1, 4.4 and 4.1 mg/dL, respectively, in females, while for favipiravir 2400 mg they were 5.7, 6.8 and 6.7 mg/dL, respectively, in males and 4.2, 5.5 and 4.3 mg/dL, respectively, in females in Part B. In both Part A and Part B, the time course of mean blood uric acid value was within the standard values.

4) There were no clinically problematic findings in vital signs or 12-lead ECG readings in Part A or Part B throughout the study.

22. Conclusions	The tolerability of favipiravir up to 2400 mg was confirmed. There was no effect of favipiravir up to 2400 mg on QT/QTc interval prolongation or change due to plasma concentration. It was therefore concluded that there is no difference in the effect on QT/QTc interval between favipiravir and placebo.
-----------------	---

**Applicant (Marketing Authorization holder)**

<b>Signature</b>	
<b>Date</b>	25 <sup>th</sup> October 2020
<b>Full name with Position</b>	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	<b>Лікарський засіб з повним досьє (автономне досьє)</b>
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	<b>T705aJP115</b> <b>QT / QTc Оцінка дослідження фавіпіравіру у здорових добровольців</b> <b>- рандомізоване перехресне дослідження -</b>
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	Bioiatric Center, Kitasato University, Research Center for Clinical Pharmacology 3 11 жовтня 2010 року по 30 грудня 2010 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Японія

9. Кількість досліджуваних	68
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Фавіпіравір (1200 мг і більше) буде вводиться здоровим японським дорослим натщесерце, а вплив препарату на інтервал QT / QTc, буде порівнюватися з впливом плацебо у перехресному дослідженні. Моксифлоксацин гідрохлорид буде використовуватися як препарат контролю.</p> <p>Крім того, перед порівнянням та дослідженням інтервалів QT / QTc, у здорових дорослих японців будуть досліджені такі параметри як переносимість, безпека та фармакокінетика фавіпіравіру в дозах 2000 та 2400 мг.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Частина А: Однократно засліплене дослідження</p> <p>Частина Б: Сліпе та рандомізоване перехресне дослідження з 4-ма групами – 4 - періоди</p>
12. Основні критерії включення	<p>Критерії включення при скринінгу</p> <p>1) Суб'єкти віком від 20 до 39 років на момент підписання інформованої згоди</p> <p>2) Суб'єкти, у яких значення ІМТ становить 18,5 або більше і менше 30,0 кг / м<sup>2</sup></p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Досліджуваний препарат, № партії:</p> <p>Таблетка Т-705а [200]: MA506F200</p> <p>Таблетка Т-705а [Плацебо (100)]: LE602F100</p> <p>Контрольний препарат, № партії:</p> <p>Таблетка Авелокс 400 мг: J101</p> <p>Доза та спосіб застосування:</p> <p>Досліджуваний препарат у дозі, визначеній для кожної групи, приймали перорально з 240 мл води приблизно за 60 секунд, добровольцям які не приймали їжу більше 10 годин.</p> <p>Частина А складається з 2 груп, А-1 і А-2, і разова доза, визначена для кожної групи (А-1: фавіпіравір 2000 мг, А-2: фавіпіравір 2400 мг), вводилася перорально. Групу А-1 вводили першою, а А-2 вводили після підтвердження толерантності та безпеки групи А-1 до 6 дня.</p> <p>Частина В складається з 4 груп, В-1, В-2, В-3 і В -4, і разова доза фавіпіравіру 1200 мг, фавіпіравіру 2400 мг, плацебо та моксифлоксацину гідрохлориду 400 мг перорально вводили з 1 по 4 групу, з послідовністю, що визначена особою, яка відповідає за розподіл тестового препарату.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо
15. Супутня терапія	<p>(1) Супутні лікарські засоби та супутня терапія</p> <p>Суб'єктам, які беруть участь у цьому клінічному дослідженні, забороняється приймати будь-які інші препарати, окрім випробовуваних (включаючи рецептурні препарати, рослинні препарати та добавки) та методи лікування, які можуть впливати на безпеку та фармакокінетику випробовуваних препаратів (для частини А із початку введення випробовуваного препарату до кінця подальшого обстеження або припинення лікування; для частини В - від прийому в</p>



	<p>період 1 до закінчення подальшого обстеження або припинення лікування). Однак лише тоді, коли дослідник дозволяє, суб'єкти можуть приймати інші ліки або засоби лікування, за винятком препаратів, наведених нижче, (1) та (2).</p> <p>Якщо дослідник визначить, що мета використання супутнього препарату або лікування відповідає критеріям відміни, суб'єкт припинить це клінічне дослідження.</p> <p>1) Антиаритмічні засоби класу Ia (хінідин, прокаїнамід, тощо) 2) Антиаритмічні засоби класу III (Аміодарон, Соталол та ін.)</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Вплив на інтервал QTc (лише частина B): Вважається, що чутливість аналізу гарантована, коли нижня межа одностороннього 95% довірчого інтервалу <math>\Delta\Delta QTc</math> більше 0 мс, а нижня межа однічного 95% довірчого інтервалу максимального значення <math>\Delta\Delta QTc</math> більше 5 мс після прийому моксифлоксацину гідрохлориду.</p> <p>Після підтвердження чутливості аналізу вважається, що фавіпіравір не має ефекту подовження інтервалу QT / QTc, коли верхня межа одностороннього 95% довірчого інтервалу <math>\Delta\Delta QTc</math> нижче 10 мс після введення фавіпіравіру.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпека: Ступінь тяжкості кожного ПЯ буде оцінюватися за 3-бальною шкалою («Легка», «Помірна» або «Тяжка»), посиляючись на Критерії шкали тяжкості та за 5-бальною шкалою (від 1 до 5) з посиланням на японське видання Загальних термінологічних критеріїв для несприятливих подій v3.0 (CTCAE v3.0).</p> <p>Якщо побічна реакція не відповідала жодній оцінці з вище наведених, її оцінювали за посиланням на шкалу критеріїв тяжкості. «Легкий», «Помірний», «Тяжкий», «Загрожує життю або інвалідизує» та «Смерть, пов'язана з побічним явищем» відповідала «1-му ступеню», «2-му ступеню», «3-му ступеню», «4-му ступеню» та «5-му ступеню» відповідно.</p> <p>Причинно-наслідковий зв'язок із досліджуваним препаратом оцінювали за шкалою з п'яти категорій 1. «Достовірний», 2. «Ймовірний», 3. «Можливий», 4. «Віддалений» або 5. «Без достовірного зв'язку», відповідно до Критеріїв причинно-наслідкового зв'язку несприятливих явищ. Небажані явища, оцінені як 1-4, розглядалися як пов'язані з досліджуваним препаратом.</p>
18. Статистичні методи	<p>Статистичні методи: (1) Аналіз QT / QTc (лише в частини B) 1) Часові зміни значення QT / QTc Були показані зведені статистичні дані та показники часового курсу для значень QT / QTc. 2) <math>\Delta QTc</math>, отриманий після введення фавіпіравіру, моксифлоксацину гідрохлориду або плацебо. Було показано зведену статистику та показник часового курсу <math>\Delta QTc</math> для фавіпіравіру, призначеного моксифлоксацину гідрохлориду або плацебо. 3) <math>\Delta\Delta QTc</math>, отриманий після введення фавіпіравіру або моксифлоксацину гідрохлориду та його односторонній 95% довірчий</p>



	<p>інтервал. <math>\Delta\Delta QTc</math>, отриманий після введення фавіпіравіру або моксифлоксацину розраховували гідрохлорид та його односторонній 95% довірчий інтервал.</p> <p>Були наведені зведені статистичні дані та показники часового курсу.</p> <p>4) Взаємозв'язок між концентрацією фавіпіравіру або M1 у плазмі крові та подовженням інтервалу QTc</p> <p>Була показана діаграма розсіювання концентрації фавіпіравіру або M1 у плазмі і <math>\Delta\Delta QTc</math>. Показано односторонній 95% довірчий інтервал <math>\Delta\Delta QTc</math> для концентрації фавіпіравіру або M1 у плазмі крові.</p> <p>(2) Фармакокінетичний аналіз</p> <p>1) Частина А</p> <p>а) Часовий курс концентрації лікарського засобу в плазмі крові</p> <p>Показано часовий курс концентрації фавіпіравіру, M1 та моксифлоксацину в плазмі крові.</p> <p>б) Часовий курс концентрації препарату в сечі</p> <p>в) Часовий курс концентрації фавіпіравіру та M1 у сечі та кумулятивна швидкість виведення із сечею.</p> <p>г) Розрахунок фармакокінетичних параметрів фавіпіравіру, M1 та моксифлоксацину за допомогою незалежного від моделі методу аналізу.</p> <p>Розраховано фармакокінетичні параметри фавіпіравіру, M1 та моксифлоксацину.</p> <p>Зведена статистика фавіпіравіру, M1 та моксифлоксацину була показана відповідно до групи лікування</p> <p>Фармакокінетичні параметри, які слід було розрахувати, були такими.</p> <p>Фавіпіравір: <math>C_{max}</math>, AUC, <math>AUC_{0-t}</math>, <math>AUC_{0-t}/AUC</math>, <math>t_{1/2}</math>, <math>t_{max}</math>, UR, kel, CL/F, CLr, MRT, Vd/F</p> <p>M1: <math>C_{max}</math>, AUC, <math>AUC_{0-t}</math>, <math>AUC_{0-t}/AUC</math>, <math>t_{1/2}</math>, <math>t_{max}</math>, UR, CLr, MRT</p> <p>2) Частина Б</p> <p>а) Часовий курс концентрації лікарського засобу в плазмі крові</p> <p>Показаний часовий курс концентрації фавіпіравіру, M1 та моксифлоксацину в плазмі крові.</p> <p>б) Розрахунок фармакокінетичних параметрів для фавіпіравіру, M1 та моксифлоксацину за допомогою незалежного від моделі методу аналізу.</p> <p>Розраховано фармакокінетичні параметри фавіпіравіру, M1 та моксифлоксацину.</p> <p>Зведена статистика фавіпіравіру, M1 та моксифлоксацину була показана відповідно до групи лікування.</p> <p>Фармакокінетичні параметри, які слід було розрахувати, були такими.</p> <p>Фавіпіравір: <math>C_{max}</math>, AUC, <math>AUC_{0-t}</math>, <math>AUC_{0-t}/AUC</math>, <math>t_{1/2}</math>, <math>t_{max}</math>, kel, CL/F, MRT, Vd/F</p> <p>M1: <math>C_{max}</math>, AUC, <math>AUC_{0-t}</math>, <math>AUC_{0-t}/AUC</math>, <math>t_{1/2}</math>, <math>t_{max}</math>, MRT</p> <p>Моксифлоксацин: <math>C_{max}</math>, AUC, <math>AUC_{0-t}</math>, <math>AUC_{0-t}/AUC</math>, <math>t_{1/2}</math>, <math>t_{max}</math>, kel, CL/F, MRT, Vd/F</p> <p>(3) Безпека</p> <p>1) Побічні явища</p> <p>Небажані явища будуть перекласифіковані на основі MedDRA / J версії 13.0 та отримані загальні результати.</p>
--	---



	2) Життєво важливі показники, ЕКГ у 12 відведеннях та інші клінічно-лабораторні показники.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові японські дорослі у віці від 20 до 39 років (східні Азіати)
20. Результати ефективності	<p>(1) Результати про інтервали QT / QTc та фармакокінетика</p> <p>1) Максимальні розрахункові значення <math>\Delta\Delta QTc</math> (Fridericia) з фавіпіравіром 1200 мг та 2400 мг становили 0,83 мс (3 години після введення) та 0,50 мс (6 годин після введення) відповідно. Максимальні значення верхньої межі одностороннього 95% довірчого інтервалу при застосуванні фавіпіравіру 1200 мг та 2400 мг становили 3,17 мс (6 годин після введення) та 2,88 мс (6 годин після введення) відповідно. У будь-який момент часу верхня межа одностороннього 95% довірчого інтервалу <math>\Delta\Delta QTc</math> (Fridericia) становила менше 4 мс, що відповідає визначеним раніше критеріям, що вказує на відсутність ефекту подовження інтервалу QT / QTc (верхня межа одностороннього 95% довірчого інтервалу <math>\Delta\Delta QTc</math> нижче 10 мс). Тому було зроблено висновок, що разова доза фавіпіравіру в дозі 1200 мг або 2400 мг не впливає на подовження інтервалу QT / QTc. І <math>\Delta\Delta QTc</math> (Bazett), і <math>\Delta\Delta QTc</math> (Fridericia) дали однакові результати.</p> <p>2) Оскільки результат з моксифлоксацином гідрохлоридом, який використовували як позитивний контроль, задовольняв заздалегідь визначеним критеріям (нижня межа одностороннього 95% довірчого інтервалу <math>\Delta\Delta QTc</math> становить більше 0 мс, а нижня межа одностороннього 95% довірчого інтервалу максимуму <math>\Delta\Delta QTc</math> становить більше 5 мс), було зроблено висновок, що чутливість аналізу в цьому дослідженні підтверджена.</p> <p>3) Норма впливу RR та QT, QTc (Fridericia) та QTc (Bazett) становила 0,4779, 0,0006 та 0,2149 відповідно. Незважаючи на те, що на QT впливав RR, рівень впливу QTc (Fridericia) був невеликим, і тому було зроблено висновок, що це коригування було доцільним. Подібні результати були отримані з фавіпіравіром 1200 мг, моксифлоксацином гідрохлоридом та плацебо. Тому було зроблено висновок, що порівняння між групами лікування, які використовують QTc (Fridericia) як індекс, є можливим.</p> <p>4) QTc (Fridericia) як для фавіпіравіру 1200 мг, так і для 2400 мг змінився аналогічно плацебо. Жоден суб'єкт не мав QTc (Fridericia) понад 480 мсек до і після введення препарату, і не було значної різниці в зміні QTc (Fridericia) до та після введення препарату порівняно з плацебо.</p> <p>5) <math>\Delta QTc</math> (Fridericia) як для фавіпіравіру 1200 мг, так і для 2400 мг зміщується подібно до плацебо. Жоден суб'єкт не мав <math>\Delta QTc</math> (Fridericia) понад 60 мсек, і не було значної різниці у розподілі <math>\Delta QTc</math> (Fridericia) порівняно з плацебо.</p> <p>6) Хоча повідомлялося, що подовження інтервалу QT / QTc частіше спостерігається у жінок, ніж у чоловіків, різниці статі в <math>\Delta\Delta QTc</math> (Fridericia) не спостерігалось після прийому фавіпіравіру 1200 мг, фавіпіравіру 2400 мг та моксифлоксацину гідрохлориду.</p>



	<p>7) Не спостерігалось тенденції до збільшення <math>\Delta Q_{Tc}</math> (Fridericia) або <math>\Delta\Delta Q_{Tc}</math> (Fridericia), що супроводжувалося збільшенням концентрації фавіпіравіру або M1 у плазмі крові.</p> <p>8) Простежувалася тенденція до зростання <math>\Delta Q_{Tc}</math> (Fridericia) та <math>\Delta\Delta Q_{Tc}</math> (Fridericia) після збільшення концентрації моксифлоксацину в плазмі.</p> <p>9) Концентрація фавіпіравіру в плазмі крові при одноразовому застосуванні 2000 мг та 2400 мг досягла пікового значення через 2-3 години після прийому. <math>T_{1/2}</math> з 2000 мг та 2400 мг становив 4,3 та 4,5-6,6 години відповідно. Концентрація в плазмі M1 при одноразовому введенні доз 2000 мг та 2400 мг досягла пікового значення через 1,5 години після введення. <math>T_{1/2}</math> при 2000 мг та 2400 мг становив 6,4 та 5,9-11,4 години відповідно. Кумулятивні показники виведення фавіпіравіру з сечею до 72 годин як у дозах 2000 мг, так і 2400 мг були незначними або меншими на 1,0%.</p> <p>Кумулятивні показники виведення з сечею M1 у 2000 мг та 2400 мг становили 71,8% та 66,7% відповідно. Геометричні середні значення <math>C_{max}</math> та AUC після одноразового прийому фавіпіравіру 2000 мг та 2400 мг збільшились порівняно із введенням фавіпіравіру 1200 мг, тоді як медіана <math>t_{max}</math> та середнє <math>t_{1/2}</math> були подовженими, а середній рівень CL/F зменшився. Як видно по фавіпіравіру, геометричні середні значення <math>C_{max}</math> та AUC M1 після одноразового введення при 2000 мг та 2400 мг збільшувались порівняно із введенням 1200 мг, тоді як медіана <math>t_{max}</math> та середнє <math>t_{1/2}</math> тривали так само.</p> <p>Не було суттєвої різниці у часі концентрації в плазмі крові, <math>C_{max}</math>, AUC, <math>t_{max}</math> та <math>t_{1/2}</math> моксифлоксацину гідрохлориду порівняно з результатами попереднього звіту.</p>
21. Результати безпеки	<p>Серйозних побічних явищ, включаючи смерть, у частині А та частині Б не було. Інші значні побічні явища включали один випадок припинення лікування у одного суб'єкта, у якого розвинувся висип після введення моксифлоксацину гідрохлориду. Було зроблено висновок, що причинно-наслідковий зв'язок із досліджуваним препаратом «можливий».</p> <p>2) Побічні ефекти у частині А включали закрепи (1 суб'єкт, 1 випадок) із введенням фавіпіравіру у дозі 2000 мг та діарею (1 суб'єкт, 1 випадок), а у фекаліях - підвищену кількість сечової кислоти (1 суб'єкт, 1 випадок) на 2400 мг. Усі побічні явища були легкими, і не можна виключати причинно-наслідковий зв'язок із цими побічними явищами для досліджуваного препарату. Поширені побічні явища, про які повідомляли більше ніж у одного суб'єкта в частині В, включали головний біль (4 суб'єкти, 4 випадки), подовжений активований частковий тромбoplastиновий час (3 суб'єкти, 3 випадки), твердий кал (2 суб'єкти, 3 випадки), назофарингіт (2 суб'єкти, 2 випадки) при застосуванні фавіпіравіру в дозі 1200 мг, підвищення рівня сечової кислоти в крові (6 суб'єктів, 6 випадків), діарея (4 особи, 4 випадки), закрепи (2 особи, 2 випадки), еритема (2 особи, 2 випадки), висип (2 суб'єкти, 2 випадки), підвищення рівня аланінамінотрансферази (2 суб'єкти, 2 випадки) підвищення рівня анімотрансферази (2 суб'єкти, 2 випадки) при застосуванні фавіпіравіру 2400 мг, діарея (5 суб'єктів, 5 випадків), назофарингіт (4 суб'єкти, 4 випадків), головний біль (3 суб'єкти, 3 випадки), нудота (3</p>



	<p>суб'єкти, 3 випадки), подовжений інтервал QT на електрокардіограмі (3 суб'єкти, 3 випадки), блювота (2 суб'єкти, 3 випадки), дискомфорт у животі (2 суб'єкти, 2 випадки) і закрепи (2 особи, 2 випадки) при введенні моксифлоксацину гідрохлориду, назофарингіт (4 суб'єкти, 4 випадки) та закрепи (2 суб'єкти, 2 випадки) при застосуванні плацебо. Усі побічні явища були легкими, і не було побічних явищ, для яких причинно-наслідковий зв'язок із досліджуваним препаратом був би «визначеним». Серед них побічних явищ, для яких неможливо встановити причинно-наслідковий зв'язок із досліджуваним препаратом, були головний біль (4 суб'єкти, 4 випадки), подовжений активований частковий тромбопластиновий час (3 суб'єкти, 3 випадки) та закрепи (2 суб'єкти, 2 випадки) при застосуванні фавіпіравіру в дозі 1200 мг, збільшення сечової кислоти в крові (6 суб'єктів, 6 випадків), діарея (4 суб'єкти, 4 випадки) та закрепи (2 суб'єкти, 2 випадки) при введення 2400 мг фавіпіравіру, діарея (5 суб'єктів, 5 випадків), головний біль (3 суб'єкти, 3 випадки), подовжений інтервал QT на електрокардіограмі (3 суб'єкти, 3 випадки), дискомфорт у животі (2 суб'єкти, 2 випадки), закрепи (2 суб'єкти, 2 випадки) і блювота (2 особи, 2 випадки) при введенні моксифлоксацину гідрохлориду.</p> <p>3) Рівень сечової кислоти в крові зріс - специфічна побічна реакція, пов'язана з фавіпіравіром, становила 16,7% (1/6, 1 випадок) з фавіпіравіром 2400 мг, а жодної з 2000 мг у складі частини А.</p> <p>У частині В частота побічних реакцій становила 10,7 % (6/56, 6 випадків) та 1,8% (1/55, 1 випадок) з фавіпіравіром 2400 мг та плацебо відповідно, і жодного випадку з фавіпіравіром 1200 мг або моксифлоксацину гідрохлоридом. Часовий курс середнього значення сечової кислоти в крові за 1 день до прийому, 3-й день та 6-й день, з фавіпіравіром 2000 мг становив 5,2, 6,4 та 5,6 мг/дл відповідно, а з фавіпіравіром 2400 мг - 6,5, 7,4 та 6,6 мг/дл, відповідно, у частині А.</p> <p>Часовий хід середнього значення сечової кислоти в крові за 1 день до введення, день 3 та день 6 з фавіпіравіром 1200 мг становив 5,5, 5,9 та 5,9 мг/дл відповідно у чоловіків та 4,1, 4,4 та 4,1 мг/дл відповідно у жінок, тоді як для фавіпіравіру 2400 мг вони становили 5,7, 6,8 та 6,7 мг/дл, відповідно, у чоловіків та 4,2, 5,5 та 4,3 мг/дл, відповідно, у жінок у частині В.</p> <p>І в частині А, і в частині В часовий хід середнього значення сечової кислоти в крові знаходився в межах стандартних значень.</p> <p>4) Протягом усього дослідження не було виявлено клінічних змін життєво важливих показників чи показників ЕКГ у 12 відведення.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Підтверджена переносимість фавіпіравіру до 2400 мг. Не було впливу фавіпіравіру до 2400 мг на подовження або зміну інтервалу QT / QTc через концентрацію в плазмі крові. Тому було зроблено висновок про відсутність різниці у впливі на інтервал QT / QTc між фавіпіравіром та плацебо.</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)

Переказ  
ЗГІДНО З  
ОРИГІНАЛОМ

Копія Прескрипції  
Фірма Власт





15.03.21 24. 141

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	<b>Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier)</b>
5. Full name of clinical trials, code number of clinical trial	<b>T705aJP116 Hydralazine Hydrochloride Concomitant Study on the Pharmacokinetics of Favipiravir and Hydralazine Hydrochloride</b>
6. Phase of clinical trial	Phase I,
7. Clinical trial was held	Heishinkai Medical Group Incorporated OCROM Clinic From October 21, 2011 to November 22, 2011
8. Countries where the clinical trial was held	Japan
9. Number of subjects	14
10. Objective and secondary goals of the clinical trial	To evaluate the impact on pharmacokinetics of favipiravir and hydralazine hydrochloride in healthy adult male volunteers by calculating the pharmacokinetic parameters of hydralazine and favipiravir when the two drugs are coadministered. The safety and tolerability of coadministration of the two drugs are also evaluated.
11. Clinical trial design	Randomized, crossover, open-label study with two groups over two periods
12. Main entry criteria	Volunteers who understand the requirements of the study and voluntarily consent in writing to

	<p>participate in the study;</p> <p>2) Volunteers aged between 20 and 39 years, inclusive as of the date of informed consent;</p> <p>3) Volunteers who are healthy as determined by the investigator through clinical laboratory tests, vital signs, 12-lead ECG and other clinical findings;</p> <p>4) Volunteers with a BMI of between 18.5 and 30.0 kg/m<sup>2</sup>, and with a body weight of 55 kg or more;</p> <p>5) Volunteers who agree to use condoms from the start of test drug administration until 14 days after the end of test drug administration.</p>
13. Studied drug, posology, strength	<p><b>Test product and lot number:</b> T-705a tablet [200]: MA506F200 10% Apresoline (Ciba): P0019</p> <p><b>Mode of administration:</b></p> <p>(1) Group A 1) Favipiravir On Day 3 and Day 21, the first dose was given at 1200 mg, and the second dose was given at 400 mg. On Day 4 to Day 6 and Day 22 to Day 24, 400 mg was given twice daily. On Day 7 and Day 25, 400 mg was given once daily. Favipiravir was given 18 times in total (on the 10 days). 2) Hydralazine hydrochloride A single dose of 10% Apresoline (Ciba) was given at 50 mg (5 mg as hydralazine hydrochloride) on Days 1, 3, and 7. 10% Apresoline (Ciba) was given three times in total.</p> <p>(2) Group B 1) Favipiravir On Day 3 and Day 21, the first dose was given at 1200 mg, and the second dose was given at 400 mg. On Day 4 to Day 6 and Day 22 to Day 24, 400 mg was given twice daily. On Day 7 and Day 25, 400 mg was given once daily. Favipiravir was given 18 times in total (on the 10 days). 2) Hydralazine hydrochloride A single dose of 10% Apresoline (Ciba) was given at 50 mg (5 mg as hydralazine hydrochloride) on Days 1, 21, and 25. 10% Apresoline (Ciba) was given three times in total.</p> <p>(3) Mode of administration Subjects received the assigned dose of favipiravir orally with 240 mL of water within 60 seconds (as a rule) 2 hours after a meal began (the total amount of water given to subjects was 240 mL even when favipiravir was coadministered with hydralazine hydrochloride).</p>
14. Comparator, dosage, posology, strength	--
15. Concomitant therapy	<p>(1) Concomitant medication No concomitant medication (including prescribed drug, over-the-counter drug, and Chinese herbal medicine) was allowed after the first hydralazine hydrochloride administration until the completion of follow-up examinations performed 7 days after the last dose (Day 32 to Day 34) or the time of premature discontinuation unless the investigator deemed it necessary.</p>



		<p>If the investigator decided that the purpose of the concomitant medication met the subject discontinuation criteria, the subject discontinued the study. There was a subject using a concomitant medication. The name of the medication, route, per-day dosage, duration of administration, and purpose of the medication were recorded on CRF.</p> <p>(2) Concomitant therapy</p> <p>No concomitant therapy that may affect the safety or pharmacokinetics of the test drugs was allowed after the first administration of hydralazine hydrochloride administration until the completion of follow-up examinations performed 7 days after the last dose (Day 32 to Day 34) or the time of premature discontinuation unless the investigator deemed it necessary.</p> <p>If the investigator decided that the purpose of the concomitant therapy met the subject discontinuation criteria, the subject discontinued the study.</p>
16.	Efficacy Endpoints	<p><b>Pharmacokinetics:</b></p> <p>The geometric mean ratios for C<sub>max</sub> and AUC<sub>0-12</sub> of favipiravir and their 90% confidence intervals when favipiravir was administered alone and when favipiravir was coadministered with hydralazine hydrochloride were obtained. Likewise, the geometric mean ratios for C<sub>max</sub> and AUC<sub>0-12</sub> of hydralazine and their 90% confidence intervals when hydralazine hydrochloride was administered alone and when hydralazine hydrochloride was coadministered with favipiravir were obtained.</p> <p>A 90% confidence interval for the geometric mean ratio of the parameters for concomitant administration compared with that for single administration within the range of 0.80 to 1.25 indicated that there was no drug interaction.</p>
17.	Safety Endpoints	<p><b>Safety:</b></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).</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 as "1. Definite," "2. Probable," "3. Possible," "4. Remote" or "5. Unrelated" by referring to the Criteria for Causal Relationship to the Test Drug.</p> <p>Adverse events assessed as 1 to 4 were regarded related to the test drug.</p>
18.	Statistical methods	<p><b>Statistical methods:</b></p> <p>(1) Pharmacokinetics</p> <p>1) Plasma concentrations versus time</p> <p>Summary statistics, coefficient of variation, and standard error were calculated for the plasma concentrations of favipiravir and its metabolite (M1) and hydralazine and its metabolite (HPZ and NAcPZ) for each time point of blood collection. The plasma concentrations versus time were also presented.</p>



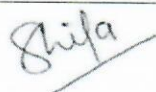
	<p>2) Urinary excretion ratio Summary statistics, coefficient of variation, and standard error were calculated for the urinary concentrations, urine volume, urinary excretion, and urinary excretion ratio (% and cumulative urinary excretion ratio %) of favipiravir, M1, hydralazine, HPZ, and NAcPZ for each urine collection interval (fraction).</p> <p>3) Calculation of pharmacokinetic parameters using a non-compartmental method Summary statistics and standard error were calculated for the pharmacokinetic parameters [Cmax, AUC, AUC0-t, AUC0-12, AUC0-t /AUC, t1/2, tmax, (cumulative) urinary excretion ratio, CL/F (except metabolites), CLr, MRT, and Vd/F (except metabolites)] of favipiravir, M1, hydralazine, HPZ, and NAcPZ for each treatment day. Geometric mean and coefficient of variation were also calculated for Cmax, AUC, AUC0-t, and AUC0-12.</p> <p>4) Calculation of geometric mean ratios (concomitant administration/single administration) for Cmax and AUC0-12 and their 90% confidence intervals The following geometric mean ratios for Cmax and AUC0-12 (concomitant administration/single administration) and their 90% confidence intervals were calculated for the first dose (Day 3 or Day 21) and the last dose (Day 7 or Day 25). - Geometric mean ratio of favipiravir coadministered with hydralazine hydrochloride compared with favipiravir single administration - Geometric mean ratio of hydralazine hydrochloride coadministered with favipiravir compared with hydralazine hydrochloride single administration</p> <p>(2) Safety 1) Adverse events Adverse events were summarized using MedDRA/J Ver.13.0. 2) Clinical laboratory values, vital signs, and 12-lead ECG Summary statistics and shift were presented for clinical laboratory values, vital signs, and 12-lead ECG results. Summary statistics and shift for change in blood pressure levels (systolic phase and diastolic phase) were also presented.</p>
<p>19. Demographics of the studied population (gender, age, race as well)</p>	<p>Japanese healthy male volunteers, an East Asian ethnic group, aged between 20 and 39 years, inclusive</p>
<p>20. Efficacy Results</p>	<p>Pharmacokinetic results: The plasma concentrations of favipiravir and M1 in concomitant administration with hydralazine hydrochloride were almost comparable with those in favipiravir single administration for both the first and the last doses. A 90% confidence interval for the geometric mean ratio of Cmax and AUC0-12 of favipiravir in concomitant administration with hydralazine hydrochloride compared with that of favipiravir single administration fell within the predetermined range of 0.80 to 1.25 for both the first and the last doses. The pharmacokinetics of favipiravir, therefore, were considered unaffected by concomitant administration with hydralazine hydrochloride.</p>



	<p>Plasma concentration of hydralazine around the peak value in concomitant administration with favipiravir for both the first and the last doses were lower than those in hydralazine single administration, whereas the plasma concentrations following 4 hours after the administration were almost comparable between concomitant administration and single administration. Plasma concentration of HPZ around the peak value in concomitant administration for the first dose were lower than those in single hydralazine administration, whereas the plasma concentrations following 4 hours after the administration were almost comparable between concomitant administration and single administration. The plasma concentration of HPZ after concomitant administration for the last dose were lower than that observed in single hydralazine administration up to 4 hours after the administration, whereas the plasma concentrations for the last dose were almost comparable to hydralazine single administration following 6 hours after the administration. The plasma concentration of NAcPZ after concomitant administration for the first dose was higher than that of hydralazine single administration up to 8 hours after the administration, whereas the plasma concentrations for the last dose were almost comparable to that of hydralazine single administration.</p> <p>A 90% confidence interval for the geometric mean ratio of C<sub>max</sub> and AUC<sub>0-12</sub> of hydralazine in concomitant administration with favipiravir compared with that in hydralazine single administration did not fall within the predetermined range of 0.80 to 1.25 except for AUC<sub>0-12</sub> obtained after the last dose and the lowest value was slightly lower than 0.80. Therefore, the pharmacokinetics of hydralazine hydrochloride was considered mildly affected by concomitant administration with favipiravir.</p>
21. Safety Results	<p>Safety results:</p> <p>(1) There were no deaths or other serious adverse events in this study. One significant adverse event occurred in one subject when hydralazine hydrochloride was administered alone; however, it was not related to the test drug. The incidences of adverse events were 35.7% (5/14, 5 events) when favipiravir was administered alone, 7.1% (1/14, 1 event) when hydralazine hydrochloride was administered alone, and 35.7% (5/14, 8 events) when favipiravir and hydralazine hydrochloride were coadministered. Adverse events that were regarded related to the test drug did not occur when hydralazine hydrochloride was administered alone. The incidences of adverse events that were regarded related to the test drug were 35.7% (5/14, 5 events) when favipiravir was administered alone and 28.6% (4/14, 4 events) when favipiravir and hydralazine hydrochloride were coadministered. All the reported adverse events were mild in intensity except for moderate hordeolum occurred when hydralazine hydrochloride was administered alone. Except for the blood uric acid increased, an adverse event unique to favipiravir, which occurred when favipiravir was administered alone and concomitantly, there were no major differences in the incidences and intensity among the favipiravir single administration, hydralazine hydrochloride single administration, and concomitant administration of both drugs.</p> <p>(2) Mean profiles versus time and changes from baseline versus time for systolic blood pressure and diastolic blood pressure were almost comparable after the favipiravir single administration, hydralazine</p>

	hydrochloride single administration, and concomitant administration. The concomitant administration did not affect blood pressure levels. (3) There were no clinically important findings in other vital signs and 12-lead ECG in any treatment period.
22. Conclusions	The concomitant administration of favipiravir and hydralazine hydrochloride did not affect the pharmacokinetics of favipiravir. On the other hand, the exposure to hydralazine slightly decreased after the concomitant administration. Because it has been reported that the vasodepressor effect of hydralazine shows association with its plasma concentration, antihypertensive effects are expected to be decreased with a hydralazine hydrochloride clinical dose. Therefore, blood pressure levels should be monitored carefully when favipiravir is given concomitantly to hypertension patients receiving hydralazine hydrochloride.

**Applicant (Marketing Authorization holder)**

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

Копія



Розроблено: Прогнозування  
Людмила І.Б.



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	<b>Лікарський засіб з повним досьє (автономне досьє)</b>
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	<b>T705aJP116</b> <b>Дослідження гідралазину гідрохлориду щодо фармакокінетики фавіпіравіру та гідралазину гідрохлориду</b>
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I,
7. Період проведення клінічного випробування	Heishinkai Medical Group Incorporated OCROM Clinic 3 21 жовтня 2011 року по 22 листопада 2011 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Японія

9. Кількість досліджуваних	14
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна ціль: оцінити вплив гідралазину гідрохлориду на фармакокінетику фавіпіравіру у здорових дорослих добровольців чоловічої статі шляхом обчислення фармакокінетичних параметрів гідралазину та фавіпіравіру при одночасному застосуванні двох препаратів. Також оцінити безпеку та переносимість одночасного введення двох препаратів.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, перехресне, відкрите дослідження з двома групами і двома періодами дослідження.
12. Основні критерії включення	Добровольці, які розуміють вимоги дослідження та добровільно дають письмову згоду, щоб взяти участь у дослідженні; 2) Добровольці віком від 20 до 39 років включно на момент підписання інформованої згоди; 3) Добровольці, які є здоровими, як визначив дослідник за допомогою клініко-лабораторних аналізів, показників життєво важливих функцій, ЕКГ у 12 відведеннях та інші клінічні дані; 4) Добровольці з ІМТ від 18,5 до 30,0 кг / м <sup>2</sup> і з масою тіла 55 кг і більше; 5) Добровольці, які погоджуються використовувати засоби контрацепції (презервативи) з моменту введення тестового препарату до 14 днів після закінчення тестування препарату.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p><b>Досліджуваний препарат та номер партії:</b>          Таблетки T-705a [200]: MA506F200          10% апрезоліну (Ciba): P0019</p> <p>Спосіб застосування:</p> <p>(1) Група А          1) Фавіпіравір          На 3 і 21 день першу дозу вводили по 1200 мг, а другу - по 400 мг. З 4 по 6 день та з 22 по 24 день по 400 мг препарат давали двічі на день. На 7-й та 25-й день давали 400 мг один раз на день. Фавіпіравір давали 18 разів загалом (протягом 10 днів).</p> <p>2) Гідралазин гідрохлорид          Одноразову дозу 10% апрезоліну (Ciba) вводили по 50 мг (5 мг у вигляді гідралазину гідрохлориду) в дні 1, 3 та 7. Загалом 10% апрезоліну (Ciba) давали тричі.</p> <p>(2) Група В          1) Фавіпіравір          На 3-й та 21-й день першу дозу вводили по 1200 мг, а другу - по 400 мг. З 4-го по 6-й день та з 22-го по 24-й день по 400 мг препарат давали двічі на день. На 7-й та 25-й день давали 400 мг один раз на день. Фавіпіравір давали 18 разів загалом (протягом 10 днів).</p> <p>2) Гідралазин гідрохлорид          Одноразову дозу 10% апрезоліну (Ciba) вводили по 50 мг (5 мг у вигляді гідралазину гідрохлориду) в дні 1, 21 та 25. Загалом 10% апрезоліну (Ciba) давали тричі.</p> <p>(3) Режим введення          Суб'єкти отримували призначену дозу фавіпіравіру перорально з 240 мл води протягом 60 секунд (як правило) через 2 години після</p>



	прийому їжі (загальна кількість води, яку давали суб'єктам, становила 240 мл, навіть коли фавіпіравір одночасно вводили з гідралазину гідрохлоридом).
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	--
15. Супутня терапія	<p>(1) Супутня терапія</p> <p>Після першого введення гідралазину гідрохлориду до закінчення подальших обстежень, проведених через 7 днів після прийому останньої дози (день 32 - день 34), або в момент припинення прийому препарату, якщо дослідник не визнав це необхідним, не дозволялося приймати супутніх лікарських препаратів (включаючи рецептурні, без рецептурні препарати, та китайські рослинні препарати).</p> <p>Якщо дослідник вирішив, що призначення супутньої терапії відповідає критеріям виключення з дослідження, суб'єкт припиняв дослідження.</p> <p>Був суб'єкт, який використовував супутні лікарські препарати. Назва препарату, шлях, дозування на добу, тривалість прийому та призначення препарату реєстрували в ІРК.</p> <p>(2) Супутня терапія</p> <p>Жодна супутня терапія, яка може вплинути на безпеку або фармакокінетику досліджуваних препаратів, була заборонена після першого введення гідралазину гідрохлориду до закінчення подальших обстежень, проведених через 7 днів після прийому останньої дози (день 32 - день 34) або в момент припинення прийому препарату, якщо дослідник не визнав це необхідним.</p> <p>Якщо дослідник вирішив, що призначення супутньої терапії відповідає критеріям виключення з дослідження, суб'єкта виключали дослідження.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Фармакокінетика:</p> <p>Отримані середні геометричні співвідношення <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-12}</math> фавіпіравіру та їх 90% довірчі інтервали, коли фавіпіравір вводили окремо та коли фавіпіравір вводили одночасно з гідралазину гідрохлоридом. Подібним чином були отримані середні геометричні співвідношення <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-12}</math> гідралазину та їх 90% довірчі інтервали, коли гідралазину гідрохлорид вводили окремо та коли гідралазину гідрохлорид вводили одночасно з фавіпіравіром.</p> <p>Довірчий інтервал 90% для середнього геометричного співвідношення параметрів для одночасного прийому порівняно з інтервалом для одноразового введення в діапазоні від 0,80 до 1,25 вказував на відсутність лікарської взаємодії.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпека:</p> <p>Побічні явища класифікувались за 3-бальною шкалою тяжкості («Легка», «Помірна» або «Тяжка»), посилаючись на Критерії шкали тяжкості та за 5-бальною шкалою (від 1 до 5), посилаючись на загальні термінологічні критерії NCI щодо несприятливих подій v.3.0 (японська версія JCOG / JSCO).</p>



	<p>Якщо побічна реакція не відповідає жодній оцінці з вище наведених, її оцінювали за посиланням на шкалу критеріїв тяжкості. «Легкий», «Помірний», «Тяжкий», «Загрожує життю або інвалідизує» та «Смерть, пов'язана з побічним явищем» відповідала «1-му ступеню», «2-му ступеню», «3-му ступеню», «4-му ступеню» та «5-му ступеню» відповідно.</p> <p>Причинно-наслідковий зв'язок із досліджуваним препаратом оцінювали за шкалою з п'яти категорій 1. «Достовірний», 2. «Ймовірний», 3. «Можливий», 4. «Віддалений» або 5. «Без достовірного зв'язку», відповідно до Критеріїв причинно-наслідкового зв'язку несприятливих явищ. Небажані явища, оцінені як 1-4, розглядалися як пов'язані з досліджуваним препаратом.</p>
18. Статистичні методи	<p><b>Статистичні методи:</b></p> <p>(1) Фармакокінетика</p> <p>1) Концентрація в плазмі крові в залежності від часу Підсумовані статистичні дані, коефіцієнт варіації та стандартну похибку розраховували для плазмових концентрацій фавіпіравіру та його метаболіту (M1) та гідралазину та його метаболіту (HPZ та NAcPZ) для кожного забору крові. Також були представлені рівні концентрації в плазмі крові в залежності від часу.</p> <p>2) Коефіцієнт виведення із сечею Підсумкові статистичні дані, коефіцієнт варіації та стандартну похибку, розраховували для концентрацій сечі, об'єму сечі, виведення із сечею та коефіцієнта виведення із сечею (% та сумарний коефіцієнт виведення із сечею %) фавіпіравіру, M1, гідралазину, HPZ та NAcPZ для кожного збору сечі (фракційно).</p> <p>3) Розрахунок фармакокінетичних параметрів із використанням некопартментального методу. Для фармакокінетичних параметрів були розраховані узагальнена статистика та стандартна похибка [<math>C_{max}</math>, AUC, <math>AUC_{0-t}</math>, <math>AUC_{0-12}</math>, <math>AUC_{0-\infty}</math>, <math>t_{1/2}</math>, <math>t_{max}</math>, (кумулятивний) коефіцієнт виведення із сечею, CL/F (окрім метаболітів), <math>CL_r</math>, MRT та <math>V_d/F</math> (окрім метаболітів)] фавіпіравіру, M1, гідралазину, HPZ та NAcPZ на кожен день лікування. Середнє геометричне та коефіцієнт варіації також розраховували для <math>C_{max}</math>, AUC, <math>AUC_{0-t}</math> та <math>AUC_{0-12}</math>.</p> <p>4) Розрахунок середніх геометричних співвідношень (одночасне введення/самостійне введення) для <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-12}</math> та їх 90% довірчих інтервалів. Також геометричні співвідношення для <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-12}</math> (одночасне введення/самостійне введення) та їх 90% довірчі інтервали були розраховані для першої введеної дози (день 3-й або день 21-й) та останньої дози (день 7-й або день 25-й).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Середнє геометричне співвідношення фавіпіравіру, при одночасному введенні з гідралазином гідрохлоридом, порівняно з самостійним введенням фавіпіравіру.</li> <li>- Середнє геометричне співвідношення гідралазину гідрохлориду, одночасно введеного з фавіпіравіром, порівняно з самостійним введенням гідралазину гідрохлориду.</li> </ul> <p>(2) Безпека</p> <p>1) Побічні ефекти</p>



	<p>Побічні ефекти були узагальнені за допомогою MedDRA / J Ver. 13.0.</p> <p>2) Клінічні лабораторні показники, показники життєдіяльності та ЕКГ у 12 відведеннях.</p> <p>Були представлені узагальнені статистичні дані та зміни для клінічно-лабораторних даних, життєво важливих показників та результатів ЕКГ у 12 відведеннях. Також були представлена узагальнена статистика та зміни рівня артеріального тиску (систолична фаза та діастолічна фаза).</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Японські здорові чоловіки-добровольці, східно-азіатська етнічна група віком від 20 до 39 років включно.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Фармакокінетичні результати:</p> <p>Плазмові концентрації фавіпіравіру та M1 при одночасному застосуванні з гідралазину гідрохлоридом були майже співвідносними з концентраціями самостійно введеного фавіпіравіру як для першої, так і для останньої доз.</p> <p>Довірчий інтервал 90% для середнього геометричного співвідношення фавіпіравіру при <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-12}</math> при одночасному застосуванні з гідралазину гідрохлоридом порівняно з довірчим інтервалом самостійного прийому фавіпіравіру знизився до заданого діапазону від 0,80 до 1,25 для першої та останньої доз. Тому на фармакокінетику фавіпіравіру його одночасне введення з гідралазину гідрохлоридом не впливає.</p> <p>Пік концентрації гідралазину в плазмі крові при одночасному застосуванні з фавіпіравіром як для першої, так і для останньої дози був нижчим, ніж при самостійному застосуванні гідралазину, тоді як концентрації у плазмі крові через 4 години після прийому були майже співвідносними між одночасним і самостійним застосуванням.</p> <p>Концентрація HPZ у плазмі крові і пікове значення при одночасному введенні першої дози була нижчою, ніж при самостійному введенні гідралазину, тоді як плазмові концентрації через 4 години після введення були майже співвідносними між одночасним введенням та одноразовим введенням. Концентрація HPZ у плазмі крові при одночасному застосуванні останньої дози була нижчою, ніж при самостійному введенні гідралазину, до 4 годин після введення, тоді як концентрація в плазмі крові для останньої дози була майже співрозмірною з самостійним введенням гідралазину через 6 годин після введення. Концентрація NAcPZ у плазмі крові після одночасного прийому першої дози була вищою, ніж концентрація при самостійному прийомі гідралазину до 8 годин після введення, тоді як концентрація в плазмі останньої дози була майже співрозмірною з концентрацією самостійного прийому гідралазину.</p> <p>Довірчий інтервал 90% для середнього геометричного співвідношення <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-12}</math> гідралазину при одночасному застосуванні з фавіпіравіром порівняно з тим, що при самостійному введенні гідралазину, не входив у заданий діапазон від 0,80 до 1,25, за винятком <math>AUC_{0-12}</math>, отриманого після прийому останньої дози і найнижче значення було трохи нижче 0,80. Отже одночасне</p>



	застосування гідралазину гідрохлориду з фавіпіравіром суттєво впливало на фармакокінетику гідралазину гідрохлориду.
21. Результати безпеки	<p>Результати безпеки:</p> <p>(1) У цьому дослідженні не було летальних випадків та інших серйозних побічних явищ. Одне значне побічне явище сталося у одного суб'єкта, коли гідралазину гідрохлорид вводили окремо; проте це не було пов'язано з випробуванням препаратом. Частота побічних явищ становила 35,7% (5/14, 5 випадків), коли фавіпіравір вводили самостійно, 7,1% (1/14, 1 випадок), коли гідралазину гідрохлорид вводили самостійно, і 35,7% (5/14, 8 випадків) при одночасному застосуванні фавіпіравіру та гідралазину гідрохлориду. Побічні явища, які розглядались у зв'язку з випробуванням препаратом, не виникали, коли гідралазину гідрохлорид вводили окремо. Частота побічних явищ, які розглядались у зв'язку з випробуванням препаратом, становила 35,7% (5/14, 5 випадків) коли фавіпіравір вводили самостійно, та 28,6% (4/14, 4 випадків) при одночасному застосуванні фавіпіравіру та гідралазину гідрохлориду. Усі зареєстровані побічні явища були слабкими за інтенсивністю, за винятком помірного гордеолуму, що спостерігався при самостійному введенні гідралазину гідрохлориду.</p> <p>За винятком підвищеної сечової кислоти в крові, побічне явище, унікальне для фавіпіравіру, яке відбувалося, коли фавіпіравір вводили самостійно та одночасно, не було значних відмінностей у частоті та інтенсивності самостійного прийому фавіпіравіру, самостійного введення гідралазину гідрохлориду та одночасного прийому обох препаратів.</p> <p>(2) Середні профілі в залежності від часу та зміни від вихідного рівня до часу для систолічного артеріального тиску та діастолічного артеріального тиску були майже співрозмірними після самостійного введення фавіпіравіру, самостійного введення гідралазину гідрохлориду та одночасного їх введення. Одночасне введення не впливало на рівень артеріального тиску.</p> <p>(3) За весь період дослідження не було клінічно значущих змін щодо інших життєво важливих показників та ЕКГ у 12 відведеннях.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Одночасне застосування фавіпіравіру та гідралазину гідрохлориду не впливало на фармакокінетику фавіпіравіру. З іншого боку, активність гідралазину дещо зменшилася після одночасного прийому з фавіпіравіром. Оскільки повідомлялося, що вазодепресорний ефект гідралазину демонструє зв'язок з його концентрацією у плазмі крові, очікується, що зниження антигіпертензивного ефекту зменшиться при застосуванні клінічної дози гідралазину гідрохлориду. Тому слід ретельно контролювати рівень артеріального тиску, коли фавіпіравір призначають одночасно пацієнтам із гіпертонією, які отримують гідралазин гідрохлорид.</p>



**Заявник (власник реєстраційного посвідчення)**

Підпис


/Підпис/

Дата

07.03.2021

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)

Переклад з підпису  
Др. Шифа Фархан Шайх  
  
Розробка Представництва  
Україна І.В.