

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

REPORT ON CLINICAL TRIAL

1. Name of the Medicinal Product (Marketing Authorization No., if any)	AVIGAN (Favipiravir) 200 mg tablets
2. Applicant	Dr Reddy's Laboratories Ltd 8-2-337, Road No. 3, Banjara Hills, Hyderabad, Telangana - 500 034, India
3. Manufacturer	TOYAMA FACTORY FUJIFILM TOYAMA CHEMICAL CO. LTD. 4-1, Shimo-Okui 2-Chome, Toyama-shi, Toyama, Japan
4. Performed studies	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no if no, provide reasons
1) type of the medicinal product registered or to be registered	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier)
5. Full name of clinical trials, code number of clinical trial	T705aJP117 Pyrazinamide Concomitant Study on the Pharmacokinetics of Favipiravir and Pyrazinamide
6. Phase of clinical trial	Phase I,
7. Clinical trial was held	Heishinkai Medical Group Incorporated Osaka Pharmacology Clinical Research Hospital From October 16, 2011 to November 7, 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 effect of concomitant administration of favipiravir with pyrazinamide on blood uric acid levels by measuring blood uric acid levels in healthy adult volunteers received single administration of pyrazinamide and concomitant administration of favipiravir and pyrazinamide. Pharmacokinetics and safety in concomitant administration of the two drugs are also evaluated.
11. Clinical trial design	Open-label, add-on study

12. Main entry criteria	<p>a) Volunteers who understand the requirements of the study and voluntarily consent in writing to participate in the study;</p> <p>b) Volunteers aged between 20 and 39 years, inclusive as of the date of informed consent;</p> <p>c) Volunteers who are healthy as determined by the investigator through clinical laboratory tests, vital signs, 12-lead ECG, and other clinical findings;</p> <p>d) Volunteers with a BMI (weight/[height]²) of between 18.5 and 30.0 kg/m², and with a body weight of 52 kg or more in female and 55 kg or more in male;</p> <p>e) Premenopausal female volunteers who can comply with contraception by using mechanical contraceptive device such as intrauterine contraceptive device or barriers (diaphragm, condom) or combination of those devices from the time of screening until seven days after the end of the test drug administration. Male volunteers who agree to use condoms from the start of test drug administration until 7 days after the end of test drug administration.</p> <p>2) Inclusion criteria on Day -1</p> <p>a) Volunteers who refrain from smoking (including the use of nicotine-containing products) during the hospitalization;</p> <p>b) Volunteers who understand the requirements of the study and voluntarily consent in writing to participate in the study;</p> <p>c) Volunteers who are healthy as determined by the investigator through clinical laboratory tests, vital signs, 12-lead ECG, and other clinical findings.</p>
13. Studied drug, posology, strength	<p>Test drug and lot number: T-705a tablet [200]: MA506F200 Pyrazinamide powder: LRA0101</p> <p>Mode of administration: Subjects received the test drug orally with 240 mL of water (the total amount of water given to subjects was 240 mL even when favipiravir and pyrazinamide are coadministered) within 60 seconds (as a rule) 1 hour after a meal began. Meals were provided 4 hours or more after dosing and water drinking was permitted except within 1 hour before and after dosing.</p> <p>(1) Favipiravir 1200 mg as an initial dose and 400 mg as the second dose on Day 11 (pyrazinamide started on Day 1), followed by 400 mg twice daily from Day 12 to Day 14, and 400 mg once on Day 15.</p> <p>(2) Pyrazinamide 1.5 g once daily from Day 1 to Day 15.</p>
14. Comparator, dosage, posology, strength	None
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 pyrazinamide administration until completion of follow-up examinations conducted 7 days after the last dose (Day 22 to 24) or the time of discontinuation unless the investigator deemed it necessary.</p> <p>There were subjects who used concomitant medication other than the test drugs during the study.</p> <p>The route, per-day dosage, duration of administration, and purpose of the medication were recorded in CRF.</p>

	<p>If the investigator decided that the purpose of the concomitant medication met the subject discontinuation criteria, the subject was discontinued from the study.</p> <p>(2) Concomitant therapy No concomitant therapy that may affect safety evaluation or pharmacokinetic analysis of the test drugs was allowed after the first pyrazinamide administration until completion of follow-up examinations conducted 7 days after the last dose (Day 22 to 24) or the time of discontinuation unless the investigator deemed it necessary. There were no subjects who used concomitant therapy.</p> <p>If the investigator decided that the purpose of the concomitant therapy met the subject discontinuation criteria, the subject was discontinued from the study.</p>
<p>16. Efficacy Endpoints</p>	<p>(1) Pharmacokinetics</p> <p>1) Plasma concentrations versus time and cumulative urinary excretion ratio of favipiravir and M1 (Days 11 to 15), pyrazinamide and pyrazinoic acid (Days 1 to 15) were presented.</p> <p>2) Pharmacokinetic parameters for favipiravir and M1 (first dose on Day 11 and last dose on Day 15), and pyrazinamide and pyrazinoic acid (Day 1, Day 11, and Day 15) were calculated using a non-compartmental method. Summary statistics of the pharmacokinetic parameters were also presented for each calculating day. The following pharmacokinetic parameters were calculated.</p> <p>C_{max}, AUC, AUC_{0-t}, AUC₀₋₁₂ (favipiravir and M1), AUC_{0-t}/AUC, t_{1/2}, t_{max}, UR, CL/F (except metabolites), CL_r, MRT, and V_d/F (except metabolites)</p> <p>3) Daily AUC was estimated on the basis of plasma drug concentration obtained from multiple dose simulation using the MBI-PK Model.</p>
<p>17. Safety Endpoints</p>	<p>(1) Safety</p> <p>1) Severity Adverse events were ranked on a 3-point severity scale (“Mild,” “Moderate,” or “Severe”) by referring to the Criteria for Severity Scale and on a 5-point grade scale (Grade 1 to 5) by referring to the NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events v.3.0 (Japanese version JCOG/JSCO). If an adverse event did not match any of the grades, the grade was to be assessed by referring to the Criteria for Severity Scale. “Mild,” “Moderate,” “Severe,” “Life-threatening or disabling,” and “Death related to an adverse event” corresponded to “Grade 1,” “Grade 2,” “Grade 3,” “Grade 4,” and “Grade 5,” respectively.</p> <p>2) Causal relationship to the test drug Causal relationship to the test drug was assessed as “1. Definite,” “2. Probable,” “3. Possible,” “4. Remote” or “5. Unrelated” by referring to the Criteria for Causal Relationship to the Test Drug. Adverse events assessed as 1 to 4 were regarded related to the test drug.</p> <p>3) Significant adverse events</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Adverse events that lead to discontinuation ▪ Adverse events that meet both criteria mentioned below - Severity is Grade 2 or higher, or Moderate or higher


		<p>- Concomitant medications to treat the adverse event are used for 3 days or longer</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Serious adverse events
18. Statistical methods		<p>(1) Pharmacokinetics</p> <p>1) Plasma concentrations versus time and cumulative urinary excretion ratio of favipiravir and M1 (Days 11 to 15), pyrazinamide and pyrazinoic acid (Days 1 to 15) were presented.</p> <p>2) Pharmacokinetic parameters for favipiravir and M1 (first dose on Day 11 and last dose on Day 15), and pyrazinamide and pyrazinoic acid (Day 1, Day 11, and Day 15) were calculated using a non-compartmental method. Summary statistics of the pharmacokinetic parameters were also presented for each calculating day. The following pharmacokinetic parameters were calculated.</p> <p>C_{max}, AUC, AUC_{0-t}, AUC₀₋₁₂ (favipiravir and M1), AUC_{0-t}/AUC, t_{1/2}, t_{max}, UR, CL/F (except metabolites), CL_r, MRT, and V_d/F (except metabolites)</p> <p>3) Daily AUC was estimated on the basis of plasma drug concentration obtained from multiple dose simulation using the MBI-PK Model.</p> <p>(2) Safety</p> <p>1) Adverse events were summarized using MedDRA/J Ver.13.0.</p> <p>2) Scatter plots for favipiravir cumulative AUC and M1 cumulative AUC up to the previous day of Days 13, 15, and 16, and change in blood uric acid level from baseline (prior to the test drug administration on Day 11) were presented.</p> <p>3) Scatter plots for pyrazinamide plasma concentration and pyrazinoic acid plasma concentration of Days 3, 5, 8, 11, 13, 15, and 16, and change in blood uric acid level from baseline (prior to the test drug administration on Day 1) were presented.</p> <p>4) Scatter plots for blood uric acid level at baseline on Day 11 and the maximum change in blood uric acid level from Day 11 were presented for Days 13, 15, and 16.</p> <p>5) Summary statistics of the ratio of urinary uric acid concentration to urinary creatinine concentration, uric acid clearance, creatinine clearance, and the ratio of uric acid clearance to creatinine clearance for each time point were calculated.</p> <p>6) Summary statistics of clinical laboratory test results, vital signs, and 12-lead ECG were calculated.</p>
19. Demographics of the studied population (gender, age, race as well)		Healthy Japanese males and females, an East Asian ethnic group, aged between 20 and 39 years, inclusive.
20. Efficacy Results		<p>(1) Pharmacokinetic results</p> <p>1) The plasma concentration of favipiravir reached a peak level 2 hours after the first dose of concomitant administration (Day 11). Then multiple administrations followed but a trough level did not increase. Most of favipiravir in plasma disappeared in 48 hours after the last dose. The plasma concentration at 4 hours after administration and the trough level of pyrazinamide showed a similar shift after Day 5 of pyrazinamide single administration.</p>

	<p>These values were comparable between pyrazinamide single administration and Day 1 and Day 5 of concomitant administration (Day 11 and Day 15, respectively). The plasma concentration at 4 hours after administration and the trough level of pyrazinoic acid after concomitant administration increased slightly compared with those after pyrazinamide single administration. These values were comparable between Day 1 and Day 5 of concomitant administration (Day 11 and Day 15, respectively).</p> <p>2) The cumulative urinary excretion ratio of favipiravir up to 48 hours after the last dose was only 0.6%, whereas the cumulative urinary excretion ratio of M1 was 58.1%. The cumulative urinary excretion ratio of pyrazinamide and pyrazinoic acid up to 24 hours after administration was 4% or less and approximately 40%, respectively, on both Day 10 of pyrazinamide single administration (Day 10) and Day 5 of concomitant administration (Day 15). The results showed that the cumulative urinary excretion ratio of pyrazinamide and pyrazinoic acid did not differ remarkably between single and concomitant administration.</p> <p>3) Cmax and AUC of favipiravir decreased on Day 5 of concomitant administration (Day 15) compared with those on Day 1 of concomitant administration (Day 11), whereas tmax and CL/F were almost same between these two days. Cmax and AUC of M1 decreased on Day 5 of concomitant administration (Day 15) compared with those on Day 1 of concomitant administration (Day 11), whereas tmax and CLr were almost same between these two days. Cmax, AUC, tmax, t1/2, and CL/F of pyrazinamide did not change during the study. Cmax and AUC of pyrazinoic acid increased and CLr decreased on concomitant administration compared with those on Day 1 of pyrazinamide single administration (Day 1). Cmax, AUC, and CLr of pyrazinoic acid did not remarkably change on Day 1 and Day 5 of concomitant administration (Day 11 and Day 15, respectively).</p> <p>4) The geometric mean of daily AUC of favipiravir was 564.26 to 568.59 µg·hr/mL and the geometric mean of daily AUC of M1 was 36.17 to 36.74 µg·hr/mL from Day 2 to Day 4 of concomitant administration (Day 12 to Day 14). These values did not change during multiple administrations.</p>
21. Safety Results	<p>(2) Safety results</p> <p>1) There were no deaths. However, one serious adverse event with prolonged hospitalization was reported in one subject (hepatic function abnormal). The casual relationship to the test drug was “definitely related.” Blood uric acid increased and hepatic function abnormal were frequently reported with an incidence of 100% (14/14 subjects, 14 events) and 64.3% (9/14 subjects, 9 events), respectively. All events of blood uric acid increased and hepatic function abnormal were considered to be “definitely related” to the test drug. Severe adverse events were not reported, whereas moderate adverse events of hepatic function abnormal was reported in 14.3% (2/14 subjects, 2 events). Other adverse events were all mild. All 14 events of blood uric acid increased were reported during pyrazinamide single administration. Three events of hepatic function abnormal were reported during pyrazinamide single administration and 6 events of hepatic function abnormal were reported during concomitant administration. Two events of hepatic function abnormal, which were reported during concomitant administration, were moderate.</p>

	<p>2) In the subject who experienced hepatic function abnormal as a serious adverse event, AST, ALT, γ-GTP, and LDH were increased to 233 IU/L, 448 IU/L, 108 IU/L, and 285 IU/L, respectively. Swollen liver, swollen spleen, and gallbladder wall thickening were observed.</p> <p>Furthermore, the score according to the JDDW diagnostic criteria was 8, which exceeded 5. Five or more points of the score indicate a high possibility of drug-induced liver injury.</p> <p>Based on these results and other clinical laboratory tests, clinical symptoms, and the fact that hepatic function abnormal is a well-known adverse reaction of pyrazinamide, it was considered that the hepatic function abnormal reported in this subject was a test drug-induced liver injury.</p> <p>3) Among 9 subjects who experienced hepatic function abnormal, AST increased in 7 subjects and ALT increased in all subjects, and the score according to the JDDW diagnostic criteria was 5 or greater in all subjects. Hepatic function abnormal is a well-known adverse reaction of pyrazinamide. Based on these findings, it was considered that the hepatic function abnormal reported in this study was a test drug-induced liver injury.</p> <p>4) Blood uric acid levels increased after pyrazinamide single administration, followed by a slow increase. It increased further on concomitant administration of favipiravir and returned to the baseline at follow-up examination. On the other hand, urinary uric acid level (12-hour urine collection) and urinary creatinine level (12-hour urine collection) decreased on concomitant administration of favipiravir.</p> <p>5) The cumulative AUC of favipiravir and the change in blood uric acid levels from that prior to favipiravir administration correlated one day after the completion of the test drug administration (Day 16) (contribution ratio: 0.504). The cumulative AUC of M1 and the change in blood uric acid levels from that prior to favipiravir administration did not correlate during favipiravir administration (contribution ratio: 0.100 or less). The plasma concentration of pyrazinamide and the change in blood uric acid levels did not correlate during the study (contribution ratio: 0.100 or less); however the plasma concentration of pyrazinoic acid and the change in blood uric acid levels correlated after Day 5 of pyrazinamide single administration (Day 5) (contribution ratio: 0.366 to 0.537). Therefore, favipiravir and pyrazinoic acid were considered to be involved in the increase in blood uric acid levels. Furthermore, blood uric acid levels after pyrazinamide single administration and the maximum change in blood uric acid levels from that value did not correlate (contribution ratio: 0.100 or less). Therefore, it was considered that the increase in blood uric acid levels after concomitant administration of favipiravir was not affected by blood uric acid levels after pyrazinamide single administration. Urinary creatinine and urinary uric acid levels, uric acid clearance and creatinine clearance were examined, and it was considered that concomitant administration of favipiravir decreases renal elimination of uric acid.</p> <p>6) There were no clinically meaningful findings in vital signs and 12-lead ECG during the study period.</p>
22. Conclusions	Favipiravir is unlikely to synergistically increase blood uric acid levels even when it was concomitantly administered with drugs that are classified into the type of uric acid excretion decrease. However, special attention should be paid for patients with gout or history of gout and patients with high blood

	uric acid levels. In addition, favipiravir should be administered carefully when concomitantly administered with pyrazinamide because it cannot be completely denied that concomitant administration of favipiravir with pyrazinamide may increase the incidence or severity of hepatic function abnormal, which is an adverse event specific to pyrazinamide.
--	--

Applicant (Marketing Authorization holder)

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



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

ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення)	АВІГАН (Фавіпіравір) таблетки по 200 мг
2. Заявник	Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд; 8-2-337, Роуд № 3, Банджара Хіллз, Хайдерабад, Телангана – 500 034, Індія / Dr Reddy's Laboratories Ltd; 8-2-337, Road No. 3, Banjara Hills, Hyderabad, Telangana - 500 034, India
3. Виробник	ТОЯМА ФЕКТОРІ ФУДЖИФІЛЬМ ТОЯМА КЕМІКАЛ КО., ЛТД; 4-1, Шимо-Окуї 2-Чоме, Тояма-ши, Тояма, Японія / TOYAMA FACTORY FUJIFILM TOYAMA CHEMICAL CO. LTD; 4-1, Shimo-Okui 2-Chome, Toyama-shi, Toyama, Japan
4. Проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, вказати причину
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	T705aJP117 Дослідження з піразинамідом, яу супутнім препаратом щодо фармакокінетики фавіпіравіру та піразинаміду.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I,
7. Період проведення клінічного випробування	Heishinkai Medical Group Incorporated Osaka Pharmacology Clinical Research Hospital 3 16 жовтня 2011 року по 7 листопада 2011 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Японія

9. Кількість досліджуваних	14
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Для оцінки ефекту одночасного прийому фавіпіравіру з піразинамідом на рівень сечової кислоти в крові шляхом вимірювання рівня сечової кислоти в крові у здорових дорослих добровольців які отримували самостійне введення піразинаміду та одночасне введення фавіпіравіру та піразинаміду. Також оцінюються фармакокінетика та безпека при одночасному застосуванні двох препаратів.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, додаткове дослідження
12. Основні критерії включення	<p>а) Добровольці, які розуміють вимоги дослідження та добровільно дають письмову згоду на участь у дослідженні;</p> <p>б) Добровольці віком від 20 до 39 років включно на момент підписання інформованої згоди;</p> <p>в) Добровольці, які є здоровими, за визначенням дослідника на основі клініко-лабораторних тестів, показників життєво важливих функцій, ЕКГ у 12 відведеннях та інших клінічних результатів;</p> <p>г) Добровольці з ІМТ (вага / [зріст]²) від 18,5 до 30,0 кг / м² і з масою тіла 52 кг і більше у жінок, та 55 кг і більше у чоловіків;</p> <p>е) Жінки-добровольці в пременопаузі, які можуть дотримуватися контрацепції, використовуючи механічні засоби контрацепції, такі як внутрішньоматкові засоби контрацепції або бар'єри (діафрагма, презерватив) або комбінацію цих засобів з моменту скринінгу до семи днів після закінчення прийому тестового препарату. Добровольці чоловічої статі, які погоджуються використовувати презервативи з моменту введення тестового препарату до 7 днів після закінчення тестування препарату.</p> <p>2) Критерії включення в 1-й день</p> <p>а) Добровольці, які утримуються від куріння (включаючи вживання нікотиновмісних продуктів) під час госпіталізації;</p> <p>б) Добровольці, які розуміють вимоги дослідження та добровільно дають згоду у письмовому вигляді на участь у дослідженні;</p> <p>в) Добровольці, які є здоровими, за визначенням дослідника на основі клініко-лабораторних тестів, показників життєво важливих функцій, ЕКГ у 12 відведеннях та інших клінічних результаті.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Випробуваний препарат та номер партії: Таблетка T-705a [200]: MA506F200 Порошок піраміду: LRA0101</p> <p>Спосіб застосування: Добровольці отримували досліджуваний препарат перорально з 240 мл води (загальна кількість води, яку давали випробовуваним, становила 240 мл, навіть при одночасному застосуванні фавіпіравіру та піразинаміду) протягом 60 секунд, (як правило) через 1 годину після прийому їжі. Наступний прийом їжі був через 4 години або більше після прийому препарату, пити воду дозволялося, за винятком 1 години до і після прийому препарату.</p>

	<p>(1) Фавіпіравір 1200 мг як початкова доза та 400 мг як друга доза на 11-й день (піразинамід починався з 1-го дня), потім 400 мг двічі на день з 12 по 14 день та 400 мг один раз на 15 день.</p> <p>(2) Піразинамід 1,5 г один раз на день з 1 по 15 день.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Жодного
15. Супутня терапія	<p>(1) Супутні лікарські препарати</p> <p>Після першого прийому піразинаміду до закінчення подальших обстежень, проведених через 7 днів після прийому останньої дози (22-24 день) або часу припинення, якщо дослідник не буде вважати це за потрібне, не дозволялося приймати супутні лікарські препарати (включаючи рецептурні лікарські препарати, ліки, що відпускаються без рецепта, та китайські рослинні препарати).</p> <p>Були добровольці, які під час дослідження приймали супутні лікарські засоби, окрім досліджуваного.</p> <p>Шлях, дозування на добу, тривалість прийому та призначення препарату реєстрували у ІРК.</p> <p>Якщо дослідник вирішував, що призначення супутнього препарату відповідає виключення добровольця, суб'єкт виключався з дослідження.</p> <p>(2) Супутня терапія</p> <p>Жодна супутня терапія, яка може вплинути на оцінку безпеки або фармакокінетичний аналіз досліджуваних препаратів, заборонялася після першого введення піразинаміду до завершення подальших обстежень, проведених через 7 днів після отримання останньої дози (22-24 день), або часу припинення лікування, якщо дослідник визнав це необхідним. Не було суб'єктів, які застосовували супутню терапію.</p> <p>Якщо дослідник вирішував, що мета супутньої терапії відповідає критеріям виключення суб'єкта, суб'єкт виключався дослідження.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>(1) Фармакокінетика</p> <p>1) Були представлені концентрації в плазмі крові в залежності від часу та кумулятивний коефіцієнт виведення із сечею фавіпіравіру та М1 (дні 11-15), піразинаміду та піразиноївої кислоти (дні 1-15).</p> <p>2) Фармакокінетичні параметри фавіпіравіру та М1 (перша доза на 11 день та остання доза на 15 день), а також піразинаміду та піразиноївої кислоти (1 день, 11 та 15 день) були розраховані за допомогою некомпартментного методу. Зведені статистичні дані щодо фармакокінетичних параметрів також були представлені для кожного розрахованого дня. Розраховані наступні фармакокінетичні параметри:</p> <p>C_{max}, AUC, AUC_{0-t}, AUC_{0-12} (фавіпіравір та М1), AUC_{0-t}/AUC, $t_{1/2}$, t_{max}, UR, CL/F (окрім метаболітів), CLr, MRT та Vd/F (окрім метаболітів).</p> <p>3) Щоденну оцінку AUC проводили на основі концентрації лікарського засобу в плазмі крові, отриманої в результаті моделювання введення багаторазових доз за допомогою моделі МВІ-РК.</p>

<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>(1) Безпека 1) Тяжкість 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 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. 2) 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. 3) Значні побічні явища Побічні явища, що призводять до виключення з дослідження Побічні явища, які відповідають обом критеріям, зазначеним нижче - Ступінь тяжкості – ступінь 2 або вище, або помірного ступеня тяжкості або вище - Супутні лікарські засоби для лікування побічної дії застосовуються протягом 3 днів або довше Серйозні побічні явища</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>(1) Фармакокінетика 1) Були представлені концентрації в плазмі крові, в залежності від часу, та кумулятивний коефіцієнт виведення із сечею фавіпіравіру та M1 (дні 11-15), піразинаміду та піразинові кислоти (дні 1-15). 2) Фармакокінетичні параметри фавіпіравіру та M1 (перша доза на 11 день та остання доза на 15 день), а також піразинаміду та піразинові кислоти (1 день, 11 та 15 день) були розраховані за допомогою некомпартментного методу. Також були представлені узагальнені статистичні дані, щодо фармакокінетичних параметрів для кожного розрахункового дня. Розраховані наступні фармакокінетичні параметри. C_{max}, AUC, AUC_{0-t}, AUC_{0-12} (фавіпіравір та M1), AUC_{0-t}/AUC, $t_{1/2}$, t_{max}, UR, CL/F (окрім метаболітів), CLr, MRT та Vd/F (окрім метаболітів). 3) Щоденну AUC оцінювали на основі концентрації лікарського засобу у плазмі крові, отриманої в результаті моделювання застосування багаторазових доз за допомогою моделі MBI-ПК. (2) Безпека 1) Побічні ефекти були узагальнені за допомогою MedDRA / J Ver.13.0. 2) Графіки розсіювання відношення накопичувальної AUC фавіпіравіру та кумулятивної AUC M1 днів 13, 15 і 16, а також зміна рівня сечової кислоти в крові від вихідного рівня (до тестування препарату на 11 день).</p>

	<p>3) Були представлені графіки розсіювання концентрації піразинаміду в плазмі крові та концентрації піразинової кислоти в плазмі крові 3, 5, 8, 11, 13, 15 та 16 днів у плазмі крові та зміни рівня сечової кислоти в крові від вихідного рівня (до введення тестового препарату в день 1).</p> <p>4) Були представлені графіки розсіювання рівня сечової кислоти в крові на вихідному рівні на 11-й день та максимальні зміни рівня сечової кислоти в крові з 11-го дня були представлені для 13, 15 та 16 днів.</p> <p>5) Узагальнена статистика співвідношення концентрації сечової кислоти в сечі до концентрації креатиніну в сечі, кліренсу сечової кислоти, кліренсу креатиніну та співвідношення кліренсу сечової кислоти до кліренсу креатиніну для кожного часового моменту.</p> <p>6) Розраховано підсумкову статистику результатів клінічних лабораторних досліджень, життєво важливих показників та ЕКГ у 12 відведеннях.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Здорові японські чоловіки та жінки, східноазіатська етнічна група віком від 20 до 39 років включно.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>(1) Фармакокінетичні результати</p> <p>1) Концентрація фавіпіравіру в плазмі крові досягла піку через 2 години після першої дози одночасного застосування (день 11). Потім послідували кілька прийомів, але мінімальний рівень не збільшився. Більшість фавіпіравіру в плазмі крові елімінувалась через 48 годин після прийому останньої дози. Концентрація у плазмі крові через 4 години після введення та мінімальний рівень піразинаміду показали подібний зсув після 5-го дня самостійного введення піразинаміду. Ці значення були співвідносними між самостійним введенням піразинаміду на 1 та 5 день, та одночасного прийому (11 та 15 день відповідно). Концентрація в плазмі крові через 4 години після прийому та мінімальний рівень піразинової кислоти після одночасного прийому незначно зросли порівняно з концентрацією після самостійного прийому піразинаміду. Ці значення були порівнянні між 1-м та 5-м днями одночасного прийому (11-й та 15-й день відповідно).</p> <p>2) Кумулятивний коефіцієнт виведення фавіпіравіру з сечею до 48 годин після прийому останньої дози становив лише 0,6%, тоді як кумулятивний коефіцієнт виведення із сечею M1 становив 58,1%. Кумулятивний коефіцієнт виведення із сечею піразинаміду та піразинової кислоти до 24 годин після введення становив 4% або менше і приблизно 40% відповідно як на 10-й день самостійного прийому піразинаміду (10-й день), так і на 5-й день одночасного прийому (15-й день). Результати показали, що кумулятивний коефіцієнт виведення із сечею піразинаміду та піразинової кислоти не значно відрізнявся між самостійним та одночасним введенням.</p> <p>3) C_{max} та AUC фавіпіравіру знижувались на 5-й день одночасного прийому (15-й день) порівняно з такими на 1-й день одночасного прийому (11-й день), тоді як t_{max} та CL/F були майже однаковими між цими двома днями. C_{max} та AUC M1 знижувались на 5-й день</p>

	<p>одночасного прийому (15-й день) порівняно з такими на 1-й день одночасного прийому (11-й день), тоді як t_{max} та CLr були майже однаковими між цими двома днями. C_{max}, AUC, t_{max}, $t_{1/2}$ та CL/F піразинаміду не змінювались під час дослідження. C_{max} та AUC піразиної кислоти збільшувались, а CLr зменшувались при одночасному застосуванні порівняно з такими на 1-й день самостійного прийому піразинаміду (1-й день). C_{max}, AUC та CLr піразиної кислоти не помітно змінилися на 1-й та 5-й дні одночасного прийому (11-й та 15-й день відповідно).</p> <p>4) Щоденний показник середнього геометричного AUC фавіпіравіру становив 564,26 - 568,59 мкг · год/мл, а середнє геометричне AUC M1 - від 36,17 до 36,74 мкг · год/мл із 2 по 4 день одночасного прийому (з 12 по 14 день). Ці значення не змінювались при багаторазовому прийомі препарату.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>(2) Результати безпеки</p> <p>1) Летальних випадків не було. Однак повідомляли про одне серйозне побічне явище при тривалій госпіталізації в одного добровольця а саме: порушення функції печінки. Зв'язок з досліджуваним препаратом був визначений як «достовірний». Часто повідомлялося про підвищення рівня сечової кислоти в крові та порушення функції печінки із частотою 100% (14/14 пацієнтів, 14 випадків) та 64,3% (9/14 пацієнтів, 9 випадків), відповідно. Усі випадки підвищення рівня сечової кислоти в крові та порушення функції печінки вважались «достовірно» пов'язаними з досліджуваним препаратом. Про тяжкі побічні явища не повідомлялося, тоді як побічні ефекти середнього ступеня тяжкості - порушення функції печінки були зареєстровані у 14,3% (2/14 пацієнтів, 2 випадки). Всі інші побічні явища були легкими. Повідомлялося про всі 14 випадків підвищення рівня сечової кислоти в крові під час самостійного прийому піразинаміду. Під час самостійного прийому піразинаміду було зареєстровано три випадки порушення функції печінки та 6 випадків порушення функції печінки під час одночасного прийому. Два випадки порушення функції печінки, про які повідомлялося під час одночасного прийому, були помірного ступеню.</p> <p>2) У суб'єкта, у якого виявили порушення функції печінки як серйозну побічну реакцію, AST, ALT, γ-GTP та LDH були збільшені до 233 МО/л, 448 МО/л, 108 МО/л та 285 МО/л, відповідно. Спостерігалось такі стани як набряк печінки, набряк селезінки та потовщення стінок жовчного міхура. Окрім того, оцінка за діагностичними критеріями JDDW становила 8, що перевищувало 5. П'ять і більше балів за шкалою вказують на високу можливість медикаментозного ураження печінки.</p> <p>На підставі цих результатів та інших клінічних лабораторних досліджень, клінічних симптомів та того факту, що порушення функції печінки є загальновідомою побічною реакцією піразинаміду, було прийнято до уваги, що порушення функції печінки, про яку повідомляли у цього суб'єкта, була спричинена медикаментозним ураженням печінки.</p>

	<p>3) Серед 9 суб'єктів, у яких спостерігалася порушення функції печінки, АСТ збільшився у 7 суб'єктів, а АЛТ - у всіх суб'єктів, а оцінка за діагностичними критеріями JDDW становила 5 або більше у всіх суб'єктів. Порушення функції печінки - це добре відома побічна реакція піразинаміду. На підставі цих висновків було прийнято до уваги, що порушення функції печінки, про яку повідомлялося в цьому дослідженні, була спричинена медикаментозним ураженням печінки.</p> <p>4) Рівень сечової кислоти в крові зростав після самостійного прийому піразинаміду з подальшим повільним підвищенням. Він ще більше збільшився при одночасному застосуванні фавіпіравіру і повернувся до вихідного рівня при подальших обстеженнях. З іншого боку, рівень сечової кислоти в сечі (12-годинний збір сечі) та рівень креатиніну в сечі (12-годинний збір сечі) знижуються при одночасному застосуванні фавіпіравіру.</p> <p>5) Сукупна AUC фавіпіравіру та зміна рівня сечової кислоти в крові від вихідного рівня до введення фавіпіравіру корелювали через один день після завершення введення досліджуваного препарату (день 16) (коефіцієнт відношення: 0,504). Сукупна AUC M1 та зміна рівня сечової кислоти в крові від вихідного рівня до введення фавіпіравіру не корелювали під час введення фавіпіравіру (коефіцієнт відношення: 0,100 або менше). Концентрація піразинаміду в плазмі крові та зміна рівня сечової кислоти в крові не корелювали протягом дослідження (коефіцієнт відношення: 0,100 або менше); однак концентрація піразиної кислоти у плазмі крові та зміна рівня сечової кислоти в крові корелювали після 5-го дня самостійного прийому піразинаміду (5-го дня) (коефіцієнт відношення: 0,366 до 0,537). Тому вважалося, що фавіпіравір та піразинова кислота беруть участь у підвищенні рівня сечової кислоти в крові. Крім того, рівень сечової кислоти в крові після одноразового введення піразинаміду та максимальна зміна рівня сечової кислоти в крові від цієї величини не корелювали (коефіцієнт відношення: 0,100 або менше). Отже, вважалося, що на підвищення при одночасний прийом фавіпіравіру не впливав на рівень сечової кислоти в крові після самостійного прийому піразинаміду. Досліджували рівень креатиніну та сечової кислоти в сечі, кліренс сечової кислоти та кліренс креатиніну, і вважалося, що одночасний прийом фавіпіравіру зменшує виведення сечової кислоти через нирки.</p> <p>6) Протягом періоду дослідження не було виявлено клінічно значущих змін щодо життєво важливих показників та ЕКГ у 12 відведеннях.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Фавіпіравір навряд чи може синергічно підвищити рівень сечової кислоти в крові, навіть якщо його одночасно вводили з препаратами, класифікованими за типом як препарат, що зменшує екскреції сечової кислоти. Однак особливу увагу слід приділяти пацієнтам із подагрою або подагрою в анамнезі та пацієнтам із високим рівнем сечової кислоти в крові. Крім того, фавіпіравір слід вводити обережно при одночасному застосуванні з піразинамідом, оскільки не можна остаточно заперечувати, що одночасний прийом фавіпіравіру з піразинамідом може збільшити частоту або тяжкість порушення</p>

	функції печінки, що є несприятливим явищем, характерним для піразинаміду.
--	---

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)

Перенесено
ЗГІДНО З
ОРИГІНАЛОМ
Ковалева
Шифа Фархан



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

REPORT ON CLINICAL TRIAL

1. Name of the Medicinal Product (Marketing Authorization No., if any)	AVIGAN (Favipiravir) 200 mg tablets
2. Applicant	Dr Reddy's Laboratories Ltd 8-2-337, Road No. 3, Banjara Hills, Hyderabad, Telangana - 500 034, India
3. Manufacturer	TOYAMA FACTORY FUJIFILM TOYAMA CHEMICAL CO. LTD. 4-1, Shimo-Okui 2-Chome, Toyama-shi, Toyama, Japan
4. Performed studies	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no if no, provide reasons
1) type of the medicinal product registered or to be registered	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier)
5. Full name of clinical trials, code number of clinical trial	T705aJP118 Additional High-Dose Repeated-Dose Study to Investigate the Pharmacokinetics and Tolerability of Favipiravir in Healthy Volunteers – To Investigate Dosage and Administration in Taking into Consideration Dosage and Administration in the United States –
6. Phase of clinical trial	Phase I,
7. Clinical trial was held	Medipolis Medical Research Institute, CPC Clinical Trial Hospital From January 30, 2013 to April 5, 2013
8. Countries where the clinical trial was held	Japan
9. Number of subjects	32
10. Objective and secondary goals of the clinical trial	To investigate the pharmacokinetics, safety and tolerability during repeated dosing of favipiravir to healthy adult males from Day 1 until the morning of Day 6.
11. Clinical trial design	Randomized, placebo-controlled, double-blind study
12. Main entry criteria	1) Criteria to be satisfied at the time of screening

	<p>a) Individuals between the ages of 20 ~ 39 years old on the date of the acquisition of informed consent</p> <p>b) Individuals with a body weight that is at least 56.0 kg, and with a BMI [body weight (kg) / {height (m)}²] that is within the range of 18.5 ~ 30.0 kg/m²</p> <p>c) Individuals judged to be healthy by the principal investigator based on the clinical laboratory tests, vital signs, ECG and other clinical findings</p> <p>d) Individuals who understand the details of this clinical study and are capable of voluntarily providing consent in writing to participate in the study</p> <p>2) Criteria to be satisfied one day prior to the start of dosing</p> <p>a) Individuals who have not smoked or used any products containing nicotine during the 90- day period prior to the start of the study drug dosing</p> <p>b) Individuals judged to be healthy by the principal investigator based on the clinical laboratory tests, vital signs, ECG and other clinical findings</p> <p>c) Individuals who do not wish to conceive with their partners during the period up to 90 days after the completion of the study drug dosing</p> <p>d) Individuals who understand the details of this clinical study and are capable of voluntarily providing consent in writing to participate in the study</p>
13. Studied drug, posology, strength	<p>Study drug, serial number: T705a tablet [200]: MA506F200 T-705a tablet [placebo (100)]: LE602F100</p> <p>Dose and mode of administration:</p> <p>(1) (1) Dose levels</p> <p>- Group 1: (BID Cohort 1) Twice daily dosing of 1600 mg per dose on Day 1, twice daily dosing of 400 mg per dose from Day 2 to Day 5, and single dosing of 400 mg on Day 6 for a total of 6 treatments</p> <p>- Group 1: (BID Cohort 2) Twice daily dosing of 1200 mg per dose on Day 1, twice daily dosing of 600 mg per dose from Day 2 to Day 5, and single dosing of 600 mg on Day 6 for a total of 6 treatments</p> <p>- Group 2: (TID Cohort 3) Administration of 1600 mg for the first dose on Day 1 followed by administration of 400 mg per dose for the second and third doses on Day 1, dosing of 400 mg per dose three times a day from Day 2 to Day 5, and single dosing of 400 mg on Day 6 for a total of 6 days of treatments</p> <p>- Group 2: (TID Cohort 4) Administration of 2000 mg for the first dose on Day 1 followed by administration of 400 mg per dose for the second and third doses on Day 1, dosing of 400 mg per dose three times a day from Day 2 to Day 5, and single dosing of 400 mg on Day 6 for a total of 6 days of treatments</p>
14. Comparator, dosage, posology, strength	placebo

15. Concomitant therapy	<p>The stipulations regarding drugs and therapies for use were defined as shown below.</p> <p>(1) Concomitant drugs The use of any drugs other than the study drug (including over-the-counter drugs, traditional Chinese medicine and nutritional supplements) shall be prohibited during the period from the time of the first study drug dosing and until the completion of the tests on Day 13. However, concomitant use shall be permitted if judged by the principal investigator or subinvestigator to be necessary or unavoidable. In the event of the use of a drug other than the study drug, the usage status shall be recorded. If the principal investigator or subinvestigator judged that the concomitant use of a drug met the criteria for discontinuation for the subject concerned the participation of the subject concerned shall be discontinued.</p> <p>(2) Concomitant therapies The implementation of any therapies or actions that could have an impact on the pharmacokinetics and safety of the study drug shall be prohibited during the period from the time of the first study drug dosing and until the completion of the tests on Day 13. However, concomitant use shall be permitted if judged by the principal investigator or subinvestigator to be necessary or unavoidable. In the event of the implementation of a concomitant therapy, the implementation status shall be recorded. If the principal investigator or subinvestigator judged that the implementation of concomitant therapy met the criteria for discontinuation for the subject concerned, the participation of the subject concerned shall be discontinued.</p>
16. Efficacy Endpoints	<p>1) Analysis of the pharmacokinetics</p> <p>1) The changes in the plasma concentrations of favipiravir and M1 are presented.</p> <p>2) The pharmacokinetic parameters for favipiravir and M1 were calculated using a noncompartmental analytical method. The summary statistics for the pharmacokinetic parameters were also displayed for each treatment group and for each dosing timing. The pharmacokinetic parameters to be calculated were as shown below. C_{max}, AUC, AUC_{0-t}, AUC_τ, AUC_{0-t/AUC}, t_{1/2}, t_{max}, CL/F (only for favipiravir), MRT, V_d/F (only for favipiravir)</p> <p>3) The C_{min} was calculated for each treatment group and for each dosing, and the ratio for the C_{min} after the second dose on Day 1 in relation to the C₁₂ was calculated for the 1600/400 mg BID group and the 1200/600 mg BID group, while this ratio was calculated in relation to the C₆ for the 1600/400 mg TID group and the 2000/400 mg TID group.</p> <p>4) The actual measured values for the plasma concentration of favipiravir for each subject and the values predicted by a simulation using an MBI-PK model and a PPK model are presented.</p> <p>5) The MBI-PK model and the PPK model were used to calculate the daily AUC and cumulative AUC (from Day 1 to Day 5, from Day 1 to Day 6).</p> <p>6) The above-noted 1), 2) and 3) were also performed for each ethnic group.</p>
17. Safety Endpoints	<p>(1) Safety</p> <p>1) Severity of symptoms The severity of the symptoms was assessed using a 3-stage scale of “Mild”, “Moderate” and</p>


	<p>“Severe” in reference to the criteria shown in the Criteria for Severity Scale, while the grade of the symptoms was assessed using a 5-stage scale from “Grade 1” ~ “Grade 5” in reference to the Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (Japanese Version JCOG/JSCO).</p> <p>In the event that there was no corresponding item in the grade criteria, the grade classification was made in reference to the criteria for the assessment of the severity of symptoms. The grade classification treated “Mild” as “Grade 1”, “Moderate” as “Grade 2”, “Severe” as “Grade 3”, “Life-threatening or disabling” as “Grade 4”, and “Death” as “Grade 5”.</p> <p>2) Causal relationship with the study drug The causal relationship with the study drug was assessed in reference to the criteria shown in the criteria for the assessment of the causal relationship of adverse events, with classifications of "1. Definite", "2. Probable", "3. Possible", "4. Remote", and "5. Unrelated." Adverse events for which the causal relationship with the study drug was judged to be 1 ~ 4 were treated as adverse events for which it was not possible to rule out a causal relationship with the study drug.</p> <p>3) Significant adverse events The following adverse events were treated as significant adverse events.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Serious adverse events ▪ Adverse events resulting in discontinuation ▪ Adverse events that simultaneously satisfied the following conditions <ul style="list-style-type: none"> - The severity is at least Grade 2 or is at least moderate - A concomitant drug was used for at least 3 days for the treatment of the adverse event
18. Statistical methods	<p>Statistical method:</p> <p>(1) Analysis of the pharmacokinetics</p> <p>1) The changes in the plasma concentrations of favipiravir and M1 are presented.</p> <p>2) The pharmacokinetic parameters for favipiravir and M1 were calculated using a noncompartmental analytical method. The summary statistics for the pharmacokinetic parameters were also displayed for each treatment group and for each dosing timing. The pharmacokinetic parameters to be calculated were as shown below. Cmax, AUC, AUC0-t, AUC_τ, AUC0-t/AUC, t_{1/2}, t_{max}, CL/F (only for favipiravir), MRT, Vd/F (only for favipiravir)</p> <p>3) The C_{min} was calculated for each treatment group and for each dosing, and the ratio for the C_{min} after the second dose on Day 1 in relation to the C₁₂ was calculated for the 1600/400 mg BID group and the 1200/600 mg BID group, while this ratio was calculated in relation to the C₆ for the 1600/400 mg TID group and the 2000/400 mg TID group.</p> <p>4) The actual measured values for the plasma concentration of favipiravir for each subject and the values predicted by a simulation using an MBI-PK model and a PPK model are presented.</p>

	<p>5) The MBI-PK model and the PPK model were used to calculate the daily AUC and cumulative AUC (from Day 1 to Day 5, from Day 1 to Day 6).</p> <p>6) The above-noted 1), 2) and 3) were also performed for each ethnic group.</p>
19. Demographics of the studied population (gender, age, race as well)	Healthy adult males between the ages of 20 ~ 39 years old (East Asians)
20. Efficacy Results	<p>(1) Results for pharmacokinetics:</p> <p>1) When looking at the mean plasma concentration for favipiravir, the mean peak value was the highest at the time of the second dose on Day 1 in the 1600/400 mg BID group. The mean C_{min} reached a maximum value of 45.07 µg/mL after the second dosing on Day 1, and the value gradually dropped thereafter as a result of the repeated dosing of 400 mg. In the 1200/600 mg BID group, the mean peak value was highest at the time of the dosing on Day 6. The mean C_{min} was 24.34 µg/mL at the time of the second dose on Day 1, and the value was mostly constant thereafter as a result of the repeated dosing of 600 mg. In the 1600/400 mg TID group, the mean peak value was highest at the time of the initial dosing on Day 1. The mean C_{min} was 22.28 µg/mL at the time of the second dosing on Day 1 and it was 14.72 µg/mL at the time of the third dosing on Day 1, and the value remained mostly constant thereafter as a result of the repeated dosing of 400 mg. In the 2000/400 TID group, the mean peak value was highest at the time of the initial dosing on Day 1. The mean C_{min} was 38.05 µg/mL at the time of the second dosing on Day 1 and it was 26.32 µg/mL at the time of the third dosing on Day 1, with the value remaining mostly constant thereafter as a result of the repeated dosing of 400 mg.</p> <p>2) The number of subjects that maintained a plasma concentration for favipiravir on Day 2 of dosing that was at least 20 µg/mL was 5 subjects in the 1600/400 mg BID group, 3 subjects in the 1200/600 mg BID group, 2 subjects in the 1600/400 mg TID group, and 4 subjects in the 2000/400 mg TID.</p> <p>3) In the 1600/400 mg BID group, 1600/400 mg TID group and the 2000/400 mg TID group, the C_{max} and AUC_τ for favipiravir decreased in comparison to the levels observed on Day 1 as a result of repeated dosing. On the other hand, in the 1200/600 mg BID group, the C_{max} and AUC_τ increased as a result of repeated dosing. The CL/F decreased as a result of repeated dosing in each of the treatment groups.</p> <p>4) The mean accumulation coefficient was 4.739 at the time of the second dosing on Day 1 in the 1600/400 mg BID group, and this value dropped gradually thereafter. However, the mean accumulation coefficient in the 1200/600 mg BID group was 6.515 at the time of the second dosing on Day 1, and this value showed a tendency to increase thereafter. The mean accumulation coefficient in the 1600/400 mg TID group was 0.931 at the time of the second dosing on Day 1, and this value remained mostly constant thereafter. The mean accumulation coefficient in the 2000/400 mg TID group was 0.946 at the time of the second dosing on Day 1, and this value remained mostly constant thereafter.</p> <p>5) The actual measured values and the values for the changes in the plasma concentration of favipiravir that were predicted using the simulation with the MBI-PK model were mostly in agreement in the 1600/400 mg BID group,</p>

	<p>the 1200/600 mg BID group, the 1600/400 mg TID group and the 2000/400 mg TID group. Further, the values for the changes in the plasma concentration of favipiravir that were predicted using the MBI-PK model were similar to the values for the changes in the plasma concentration of favipiravir that were predicted using the PPK model.</p> <p>6) In all of the favipiravir treatment groups, the geometric mean for the cumulative AUC for favipiravir from Day 1 to Day 5 of dosing was approximately 3600 ~ approximately 4900 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ according to the MBI-PK model, and was approximately 3400 ~ approximately 4800 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ according to the PPK model. None of the subjects showed a value that exceeded 9700 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$, at which it is believed that there will be no impacts on the testis. Also, a correlation was observed between the total amount that was administered (6800 ~ 8000 mg) and the cumulative AUC.</p> <p>7) In the 1200/400 mg BID, 1200/600 mg BID, 1600/400 mg TID and 2000/400 mg TID groups, no major differences were observed between the pharmacokinetics in Japanese subjects and the pharmacokinetics in Chinese subjects.</p>
21. Safety Results	<p>Results for safety:</p> <p>1) No serious adverse events including death and no significant adverse events occurred. The incidence of adverse events was 66.7% (4/6 subjects, 5 instances) in the 1600/400 mg BID group, 100% (6/6 subjects, 9 instances) in the 1200/600 mg BID group, 100% (6/6 subjects, 8 instances) in the 1600/400 mg TID group, 66.7% (4/6 subjects, 5 instances) in the 2000/400 mg TID group, and 12.5% (1/8 subjects, 1 instance) in the placebo treatment group. The incidence of adverse events for which it was not possible to rule out a causal relationship with the study drug was 66.7% (4/6 subjects, 5 instances) in the 1600/400 mg BID group, 100% (6/6 subjects, 9 instances) in the 1200/600 mg BID group, 100% (6/6 subjects, 7 instances) in the 1600/400 mg TID group, 66.7% (4/6 subjects, 4 instances) in the 2000/400 mg TID group, and 12.5% (1/8 subjects, 1 instance) in the placebo treatment group. Each of these adverse events was mild in severity.</p> <p>2) The incidence of an increase in the blood uric acid level, which was observed at the highest frequency, was 66.7% (4/6 subjects, 4 instances) in the 1600/400 mg BID group, 100% (6/6 subjects, 6 instances) in the 1200/600 mg BID group, 100% (6/6 subjects, 6 instances) in the 1600/400 mg TID group, and 66.7% (4/6 subjects, 4 instances) in the 2000/400 mg TID group. Each of these events was mild in severity, and it was judged that there was a definite causal relationship in each case. The values decreased on Day 8 of dosing (2 days after the completion of dosing), and the levels had returned to the normal range in all of the subjects by Day 13 (7 days after the completion of dosing). No gout attacks associated with the increase in the blood uric acid levels were observed.</p> <p>3) In each treatment group, the rate of contribution in the cumulative AUC and the maximum amount of change in the blood uric acid level was</p>


	<p>approximately 0.8 ~ 0.9 according to both the MBI-PK model and the PPK model, and a positive correlation was observed.</p> <p>4) No changes believed to be clinically significant were observed in any of the subjects in the endocrinological tests.</p> <p>5) No clinically significant findings were observed in the vital signs or 12-lead ECG throughout the study period.</p>
22. Conclusions	<p>The pharmacokinetics and safety were investigated using the 1600/400 mg BID group, the 1200/600 mg BID group, the 1600/400 mg TID group and the 2000/400 mg TID group. It was possible to confirm tolerability in all of the favipiravir treatment groups, and based on the fact that there were no major differences in the type or frequency of the occurrence of the adverse events observed to date, there were indications that these dose levels may be used as clinical dose levels.</p>

Applicant (Marketing Authorization holder)

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

Shifa Farhan Shaikh

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 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	T705aJP118 Додаткове дослідження з повторними введенням високих доз, для дослідження фармакокінетики та переносимості фавіпіравіру у здорових добровольців - Дослідити дозування та введення з урахуванням дозування та введення, які застосовувалися в Сполучених Штатах -
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I,
7. Період проведення клінічного випробування	Medipolis Medical Research Institute, CPC Clinical Trial Hospital 3 30 січня 2013 року по 5 квітня 2013 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Японія

9. Кількість досліджуваних	32
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Вивчення фармакокінетики, безпеки та переносимості під час повторного введення доз фавіпіравіру здоровим дорослим чоловікам з 1-го дня до ранку 6-го дня.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, плацебо контрольоване, подвійне сліпе дослідження
12. Основні критерії включення	<p>1) Критерії, які необхідно виконати для включення, під час скринінгу</p> <p>а) Особи віком від 20 до 39 років на момент підписання інформованої згоди.</p> <p>б) Особи з масою тіла не менше 56,0 кг та з ІМТ [вага тіла (кг) / {зріст (м)}²], який знаходиться в межах 18,5 ~ 30,0 кг / м²</p> <p>в) Особи, яких головний дослідник визнав здоровими на підставі клініко-лабораторних досліджень, життєво важливих показників, ЕКГ та інших клінічних даних.</p> <p>г) Особи, які розуміють деталі цього клінічного дослідження та згодні добровільно надати письмову згоду на участь у дослідженні.</p> <p>2) Критерії, які слід виконати за день до початку дозування</p> <p>а) Особи, які не палили та не вживали жодних продуктів, що містять нікотин, протягом 90 днів до початку дозування досліджуваного препарату.</p> <p>б) Особи, яких головний дослідник визнав здоровими на основі клініко-лабораторних досліджень, життєво важливих показників, ЕКГ та інших клінічних даних.</p> <p>в) Особи, які не планують вагітності зі своїми партнерами протягом періоду до 90 днів після завершення дозування досліджуваного препарату.</p> <p>г) Особи, які розуміють деталі цього клінічного дослідження та згодні добровільно надати письмову згоду на участь у дослідженні.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Досліджуваний препарат, серійний номер: Таблетка Т705а [200]: MA506F200 Таблетка Т-705а [плацебо (100)]: LE602F100</p> <p>Доза та спосіб застосування:</p> <p>(1) (1) Рівні доз</p> <p>- Група 1: (когорта BID 1) Дозування: у 1-й день 1600 мг двічі на день, з 2 по 5 день 400 мг двічі на день, на 6 день 400 мг одноразове введення, в цілому 6 днів.</p> <p>- Група 1: (когорта BID 2) Дозування: 1-го дня 1200 мг двічі на день, з 2 по 5 день 600 мг двічі на день, 6-й день 600 мг одноразове введення, в цілому 6 днів.</p> <p>- Група 2: (когорта TID 3) Дозування: 1 день 1600 мг для першої дози з наступним введенням 400 мг для другої та третьої доз в той же 1-й день, 2 - 5 день 400 мг тричі на день, 6 день 400 мг одноразове введення, в цілому 6 днів.</p> <p>- Група 2: (когорта TID 4) Дозування: 1-й день 2000 мг для першої дози та 400 мг для другої та третьої дози той же на 1-й день, 2 - 5 день 400 мг тричі на день, 6 день 400 мг одноразове введення, в цілому 6 днів.</p>

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо
15. Супутня терапія	<p>Положення щодо лікарських засобів та методів лікування були визначені, як представлено нижче.</p> <p>(1) Супутні препарати Використання будь-яких інших препаратів, крім досліджуваного (включаючи без рецептурні ліки, китайські рослинні препарати та харчові добавки), забороняється протягом періоду з моменту першого дозування досліджуваного препарату і до завершення тестів на 13 день. Однак, одночасне використання дозволяється, якщо головний дослідник або субдослідник дослідження вважає це необхідним або неминучим. У разі використання лікарського засобу, відмінного від досліджуваного, слід реєструвати статус використання.</p> <p>Якщо головний дослідник або субдослідник вирішив, що одночасне вживання препарату відповідає критеріям припинення дослідження для відповідного суб'єкта, участь відповідного суб'єкта припиняється.</p> <p>(2) Супутня терапія Застосування будь-яких методів терапії або дій, які можуть вплинути на фармакокінетику та безпеку досліджуваного препарату, забороняється протягом періоду з моменту першого дозування досліджуваного препарату і до завершення тестів на 13 день. Однак супутня терапія може дозволятися, якщо головний дослідник або субдослідник вважає це необхідним або неминучим. У разі проведення супутньої терапії реєструється статус реалізації.</p> <p>Якщо головний дослідник або субдослідник вирішив, що здійснення супутньої терапії відповідає критеріям виключення з дослідження для відповідного суб'єкта, участь відповідного суб'єкта припиняється.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>1) Аналіз фармакокінетики</p> <p>1) Представлено зміни концентрації фавіпіравіру та M1 у плазмі крові.</p> <p>2) Фармакокінетичні параметри фавіпіравіру та M1 були розраховані з використанням аналітичного методу, що не є компартментний. Зведені статистичні дані щодо фармакокінетичних параметрів також були відображені для кожної групи лікування та для кожного періоду дозування. Фармакокінетичні параметри, які потрібно було розрахувати, показані нижче. C_{max}, AUC, AUC_{0-t}, AUC_{τ}, AUC_{0-t}/AUC, $t_{1/2}$, t_{max}, CL/F (тільки для фавіпіравіру), MRT, Vd/F (лише для фавіпіравіру)</p> <p>3) C_{min} розраховували для кожної групи лікування та для кожного дозування, а співвідношення C_{min} після другої дози на 1-й день щодо C12 розраховували для групи 1600/400 мг BID та 1200/600 мг BID групи, тоді як це співвідношення було розраховано відносно C_6 для групи 1600/400 мг TID та групи 2000/400 мг TID.</p> <p>4) Представлені фактичні виміряні значення плазмової концентрації фавіпіравіру для кожного суб'єкта та значення, які змодельовані із використанням моделі MBI-ПК та моделі РПК.</p>

	<p>5) Модель МВІ-РК та модель РРК використовувались для розрахунку добової АUC та кумулятивної АUC (з 1-го по 5-й день, з 1-го по 6-й день).</p> <p>6) Вищезазначені пункти 1), 2) та 3) також виконувались для кожної етнічної групи.</p>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>(1) Безпека</p> <p>1) Тяжкість симптомів</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 симптомів. «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>2) 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> <p>3) Значні побічні явища</p> <p>Побічні явища, що призводять до виключення з дослідження</p> <p>Побічні явища, які відповідають обом критеріям, зазначеним нижче</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ступінь тяжкості – ступінь 2 або вище, або помірного ступеня тяжкості або вище - Супутні лікарські засоби для лікування побічної дії застосовуються протягом 3 днів або довше <p>Серйозні побічні явища</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Статистичний метод:</p> <p>(1) Аналіз фармакокінетики</p> <p>1) Представлено зміни концентрації фавіпіравіру та М1 у плазмі крові.</p> <p>2) Фармакокінетичні параметри фавіпіравіру та М1 були розраховані з використанням аналітичного методу, що не є компартментний. Зведені статистичні дані, щодо фармакокінетичних параметрів також були відображені для кожної групи лікування та для кожного періоду дозування. Фармакокінетичні параметри, які потрібно було розрахувати, показані нижче.</p> <p>C_{max}, AUC, AUC_{0-t}, AUC_t, AUC_{0-t}/AUC, $t_{1/2}$, t_{max}, CL/F (тільки для фавіпіравіру), MRT, Vd/F (лише для фавіпіравіру)</p> <p>3) C_{min} розраховували для кожної групи лікування та для кожного дозування, а співвідношення C_{min} після другої дози на 1-й день щодо C12 розраховували для групи 1600/400 мг BID та 1200/600 мг BID групи, тоді як це співвідношення було розраховано відносно C6 для групи 1600/400 мг TID та групи 2000/400 мг TID.</p>

	<p>4) Представлені фактично виміряні значення плазмової концентрації фавіпіравіру для кожного суб'єкта та значення, змодельовані з використанням моделі МВІ-РК та моделі РРК.</p> <p>5) Модель МВІ-РК та модель РРК використовувались для розрахунку добової АUC та кумулятивної АUC (з 1-го по 5-й день, з 1-го по 6-й день).</p> <p>6) Вищезазначені пункти 1), 2) та 3) також виконувались для кожної етнічної групи.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Здорові дорослі чоловіки у віці від 20 до 39 років (східні азіати)</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>(1) Результати щодо фармакокінетики:</p> <p>1) Якщо розглядати середню концентрацію фавіпіравіру в плазмі, середнє пікове значення було найвищим на момент введення другої дози 1-го дня у групі 1600/400 мг ВІD. Середнє значення C_{min} досягло максимального значення 45,07 мкг/мл після другого дозування в день 1 та значення поступово знижувалася далі в результаті багаторазового дозування 400 мг. У групі 1200/600 мг ВІD середнє пікове значення було найвищим на момент введення дози 6-го дня. Середнє значення C_{min} становило 24,34 мкг/мл на момент введення другої дози 1-го дня, і це значення було здебільшого постійним надалі в результаті багаторазового дозування 600 мг. У групі 1600/400 мг на добу, середнє пікове значення було найвищим на момент першого введення в 1-й день. Середнє значення C_{min} становило 22,28 мкг/мл під час другого введення в 1-й день і становило 14,72 мкг/мл на момент третього введення в 1-й день, і значення в подальшому залишалось здебільшого постійним в результаті багаторазового введення 400 мг. У групі 2000/400 ТІD середнє пікове значення було найвищим на момент першого введення в 1-й день. Середнє значення C_{min} становило 38,05 мкг/мл на момент другого введення в 1-й день і становило 26,32 мкг/мл під час третього введення на 1-й день, при цьому величина залишається в основному постійною після цього в результаті повторного дозування 400 мг.</p> <p>2) Кількість пацієнтів, які підтримували плазмову концентрацію фавіпіравіру на 2-й день дозування, яка становила щонайменше 20 мкг/мл, становила 5 осіб у групі 1600/400 мг два рази на добу, 3 особи у групі 1200/600 мг 2 рази на добу, 2 суб'єкти у групі 1600/400 мг ТІD, та 4 випробовуваних у 2000/400 мг ТІD.</p> <p>3) У групах що приймали 1600/400 мг два рази на добу, 1600/400 мг три рази на добу, та 2000/400 мг три рази на добу C_{max} та АUC_т для фавіпіравіру знизилися порівняно з рівнями, що спостерігались на 1-му дні в результаті повторного дозування. З іншого боку, у групі 1200/600 мг ВІD C_{max} та АUC_т зростали в результаті багаторазового дозування. CL/F знижувався в результаті повторного дозування у кожній з груп лікування.</p> <p>4) Середній коефіцієнт накопичення становив 4,739 під час другого дозування 1-го дня у групі 1600/400 мг ВІD, і це значення згодом поступово знижувалось. Однак середній коефіцієнт накопичення в</p>

	<p>групі 1200/600 мг ВІД становив 6,515 на момент другого дозування 1-го дня, і це значення демонструвало тенденцію до подальшого збільшення. Середній коефіцієнт накопичення у групі 1600/400 мг ТІД становив 0,931 під час другого дозування 1-го дня, і це значення і надалі залишалось здебільшого постійним. Середній коефіцієнт накопичення в групі 2000/400 мг ТІД введення, становив 0,946 під час другого дозування 1-го дня, і це значення і надалі залишалось здебільшого постійним.</p> <p>5) Фактично виміряні значення та значення зміни концентрації фавіпіравіру у плазмі крові, які були передбачені та змодельовані за допомогою моделі МВІ-РК, здебільшого збігались у групі 1600/400 мг ВІД, у групі 1200/600 мг ВІД, групі 1600/400 мг ТІД та групі 2000/400 мг ТІД. Крім того, значення зміни концентрації фавіпіравіру у плазмі крові, які були змодельовані за допомогою моделі МВІ-РК, були подібними до змін значень концентрації фавіпіравіру у плазмі крові, які були змодельовані за допомогою моделі РРК.</p> <p>6) У всіх групах лікування фавіпіравіром середнє геометричне значення кумулятивної АUC для фавіпіравіру з 1-го по 5-й день дозування становило приблизно 3600 ~ приблизно 4900 мкг·год/мл згідно моделі МВІ-РК і становило приблизно 3400 ~ приблизно 4800 мкг·год/мл за моделлю РРК. Жоден із випробовуваних не показав значення, яке перевищувало 9700 мкг·год/мл, при якому, як вважають, не буде впливів на тестикулярну тканину. Крім того, кореляція спостерігається між загальною введеною дозою (6800 ~ 8000 мг) та кумулятивною АUC.</p> <p>7) У групах, що приймали 1200/400 мг два рази на день, 1200/600 мг два рази на добу, 1600/400 мг три рази на добу та 2000/400 мг тричі на добу не спостерігалось значних відмінностей між фармакокінетикою у японських суб'єктів та фармакокінетикою у китайських суб'єктів.</p>
21. Результати безпеки	<p>Результати щодо безпеки:</p> <p>1) Жодних серйозних побічних явищ, летальних випадків, та жодних значних побічних явищ не відбулося. Частота побічних явищ становила 66,7% (4/6 суб'єктів, 5 випадків) у групі 1600/400 мг ВІД, 100% (6/6 суб'єктів, 9 випадків) у групі 1200/600 мг ВІД, 100% (6/6 суб'єктів, 8 випадків) у групі 1600/400 мг на добу, 66,7% (4/6 суб'єктів, 5 випадків) у групі 2000/400 мг і 12,5% (1/8 суб'єктів, 1 випадок) у групі, яка приймала плацебо. Частота побічних явищ, для яких не виключається причинно-наслідковий зв'язок із досліджуваними препаратами, становить 66,7% (4/6 суб'єктів, 5 випадків) у групі 1600/400 мг два рази на день, 100% (6 / 6 суб'єктів, 9 випадків) у групі 1200/600 мг ВІД, 100% (6/6 суб'єктів, 7 випадків) у групі 1600/400 мг ТІД, 66,7% (4/6 суб'єктів, 4 випадки) у групі 2000/400 мг ТІД та 12,5% (1/8 людей, 1 випадок) у групі, яка приймала плацебо. Кожне з цих побічних явищ було легким за ступенем тяжкості.</p> <p>2) Частота підвищення рівня сечової кислоти в крові, яке спостерігалось з найвищою частотою, становила 66,7% (4/6 пацієнтів, 4 випадки) у групі з 1600/400 мг ВІД, 100% (6/6 суб'єктів, 6 випадків) у групі 1200/600 мг ВІД, 100% (6/6 суб'єктів, 6 випадків) у групі 1600/400 мг ТІД та 66,7% (4/6 суб'єктів, 4 випадки) у групі 2000/400 мг ТІД.</p>

	<p>Кожна з цих подій мала легкий ступінь тяжкості, і вважали, що в кожному випадку існував причинно-наслідковий зв'язок з досліджуваним препаратом. Показники зменшились на 8-й день дозування (через 2 дні після завершення прийому препарату), а рівні повернулись до норми у всіх суб'єктів до 13-го дня (7 днів після завершення прийому препарату). Загострень подагри, пов'язаних із підвищенням рівня сечової кислоти в крові, не спостерігалось.</p> <p>3) У кожній групі лікування коефіцієнт внеску в кумулятивну АUC та максимальну кількість змін рівня сечової кислоти в крові становив приблизно 0,8 ~ 0,9 як за моделлю МВІ-РК, так і за моделлю РРК, і спостерігалася позитивна кореляція.</p> <p>4) Жодних змін, які, як вважають, є клінічно значущими, в гормональних тестах не спостерігалось.</p> <p>5) У життєво важливих показниках або ЕКГ у 12 відведеннях клінічно значущих знахідок не спостерігалось протягом усього періоду дослідження.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Фармакокінетика та безпека досліджувались з використанням групи що приймала 1600/400 мг ВІD, групи що приймала 1200/600 мг ВІD, групи що приймала 1600/400 мг ТІD та групи що приймала 2000/400 мг ТІD. Можна було підтвердити переносимість препарату у всіх групах лікування фавіпіравіром, і виходячи з того, що не було значних відмінностей у типі або частоті виникнення побічних явищ, що спостерігались на сьогоднішній день, це означає, що ці рівні дози можуть використовуватися як клінічні рівні доз.</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)

Переказ
ЗГІДНО З
РЕКОМЕНДАЦІЯМИ
ЛІКАРІВ
ЛІКАРІВ



Лікарі

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

REPORT ON CLINICAL TRIAL

1. Name of the Medicinal Product (Marketing Authorization No., if any)	AVIGAN (Favipiravir) 200 mg tablets
2. Applicant	Dr Reddy's Laboratories Ltd 8-2-337, Road No. 3, Banjara Hills, Hyderabad, Telangana - 500 034, India
3. Manufacturer	TOYAMA FACTORY FUJIFILM TOYAMA CHEMICAL CO. LTD. 4-1, Shimo-Okui 2-Chome, Toyama-shi, Toyama, Japan
4. Performed studies	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no if no, provide reasons
1) type of the medicinal product registered or to be registered	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier)
5. Full name of clinical trials, code number of clinical trial	T705aJP119 Pharmacokinetics Study on Avigan Tablets (Favipiravir) Using the Dosage and Administration Approved for Domestic Use Investigation of the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability in Healthy Subjects
6. Phase of clinical trial	Phase I,
7. Clinical trial was held	Medipolis Medical Research Institute, CPC Clinical Trial Hospital From June 11, 2014 to July 7, 2014
8. Countries where the clinical trial was held	Japan
9. Number of subjects	10
10. Objective and secondary goals of the clinical trial	To investigate the pharmacokinetics, safety and tolerability during repeated dosing of favipiravir to healthy adult males (East Asians) from Day 1 to the morning of Day 6
11. Clinical trial design	Randomized, placebo-controlled, double-blind study
12. Main entry criteria	1) Criteria to be satisfied at the time of screening 1) Individuals between the ages of 20 ~ 39 years old on the date of the acquisition of informed consent

	<p>2) Individuals with a BMI that is within the range of 18.5 ~ 30 kg/m² and with a body weight of at least 56 kg</p> <p>3) Individuals judged to be healthy by the post -marketing clinical study principal investigator or subinvestigator based on the clinical laboratory tests, vital signs, ECG and other clinical findings</p> <p>4) Individuals who understand the details of this post -marketing clinical study and are capable of voluntarily providing consent in writing to participate in the study</p> <p>(2) Criteria to be satisfied one day prior to dosing</p> <p>1) Individuals who have not smoked or used any products containing nicotine during the 90-day period prior to the start of the post -marketing clinical study drug treatment</p> <p>2) Individuals judged to be healthy by the post -marketing clinical study principal investigator or subinvestigator based on the clinical laboratory tests, vital signs, ECG and other clinical findings</p> <p>3) Individuals capable of using an extremely effective contraception method with his partner during the 7 day period after the completion of the post – marketing clinical study drug treatment</p>
13. Studied drug, posology, strength	<p>T-705a tablet [200]; QC509F200, T-705a tablet [Placebo (100)]; QC603F100</p> <p>(1) Dose levels Twice daily dosing of 1600 mg per dose on Day 1, twice daily dosing of 600 mg per dose from Day 2 to Day 5, and single dosing of 600 mg on Day 6 for a total of 6 treatments</p> <p>(2) Administration method Oral administration was performed using the prescribed dose levels together with 240 mL of water, targeting a dosing duration of no more than 60 seconds between meals (with the treatment administered at least 1 hour after a meal and with the ingestion of food prohibited for at least 2 hours after dosing).</p>
14. Comparator, dosage, posology, strength	<p>placebo</p>
15. Concomitant therapy	<p>The stipulations regarding concomitant drugs and concomitant therapies were defined as shown below.</p> <p>(1) Concomitant drugs The use of drugs other than the post -marketing clinical study drug (including over-the-counter products, Chinese herbal medicine and nutritional supplements) shall be prohibited during the period from the time of the start of the dosing of the study drug and up to the completion of the observations /examinations on Day 13 or until the completion of the observations /examinations at the time of discontinuation. However, concomitant use shall be permitted if judged by the post -marketing clinical study principal investigator or subinvestigator to be unavoidable, such as to treat an adverse event, etc. In the event of the use of a drug other than the post -marketing clinical study drug, the usage status shall be recorded.</p> <p>(2) Concomitant therapies The implementation of therapies or actions that could have an impact on the safety and pharmacokinetics of the post -marketing clinical study drug shall be prohibited during the period from the time of the start of the dosing of the</p>


	<p>study drug and up to the completion of the observations / examinations on Day 13 or until the completion of the observations / examinations at the time of discontinuation. However, concomitant use shall be permitted if judged by the post-marketing clinical study principal investigator or subinvestigator to be unavoidable, such as to treat an adverse event, etc. In the event of the implementation of a concomitant therapy, the implementation status shall be recorded.</p>
<p>16. Efficacy Endpoints</p>	<p>Analysis of the pharmacokinetics:</p> <p>(1) The changes in the plasma concentrations of favipiravir and M1 were presented.</p> <p>(2) The summary statistics and the standard error for the pharmacokinetic parameters for favipiravir and M1 were calculated for each dosing timing. The pharmacokinetic parameters to be calculated were as shown below. C_{max}, AUC, AUC_{0-t}, AUC_t, AUC_{0-t}/AUC, t_{1/2}, t_{max}, CL/F (only for favipiravir), MRT, V_d/F (only for favipiravir)</p> <p>(3) The actual measured values for the plasma concentration of favipiravir for each subject and the values predicted by a simulation using an MBI -PK model were presented.</p> <p>(4) The MBI-PK model was used to calculate the daily AUC and cumulative AUC (from Day 1 to Day 5, from Day 1 to Day 6).</p> <p>(5) The subject mean values for the values predicted using the MBI -PK model and using the plasma concentration for favipiravir for each subject in this post -marketing clinical study using healthy Japanese adults were presented. The subject mean values for the values for the plasma concentrations for favipiravir that could be obtained when treating the subjects in the US103c study with the dosage and administration used in the US213 study as predicted using the MBI -PK model and the MBI-PK parameters calculated for the plasma concentrations in the 12 subjects treated with favipiravir in the US103c Study that was conducted using healthy American adults were presented.</p> <p>(6) Based on the simulation in (5), the C_{max} and C_{min}, as well as the daily AUC for each dosing day, were calculated for each treatment administered to the healthy Japanese and American adults.</p>
<p>17. Safety Endpoints</p>	<p>The post-marketing clinical study principal investigator or a subinvestigator assessed the severity and causal relationship for adverse events that occurred during the study. The severity of the symptoms was assessed using a 3-stage scale of "Mild", "Moderate" and "Severe" in reference to the criteria shown in the "Criteria for Severity Scale".</p> <p>The grade of the symptoms was assessed using a 5-stage scale from "Grade 1" ~ "Grade 5" in reference to the Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (Japanese Version JCOG/JSCO). In the event that there was no corresponding item in the grade criteria, the grade classification was made in reference to the criteria for the assessment of the severity of symptoms. The grade classification treated "Mild" as "Grade 1", "Moderate" as "Grade 2", "Severe" as "Grade 3", "Life -threatening or disabling" as "Grade 4", and "Death" as "Grade 5".</p> <p>The causal relationship with the post-marketing clinical study drug was assessed in reference to the criteria shown in the criteria for the assessment</p>

	of the causal relationship of adverse events. The causal relationship was tabulated, treating results of 1 ~ 3 as events having a causal relationship, and treating results of 4 as events having no causal relationship.
18. Statistical methods	<p>Analysis of the pharmacokinetics:</p> <p>(1) The changes in the plasma concentrations of favipiravir and M1 were presented.</p> <p>(2) The summary statistics and the standard error for the pharmacokinetic parameters for favipiravir and M1 were calculated for each dosing timing. The pharmacokinetic parameters to be calculated were as shown below. Cmax, AUC, AUC0-t, AUCt, AUC0-t/AUC, t_{1/2}, tmax, CL/F (only for favipiravir), MRT, Vd/F (only for favipiravir)</p> <p>(3) The actual measured values for the plasma concentration of favipiravir for each subject and the values predicted by a simulation using an MBI -PK model were presented.</p> <p>(4) The MBI-PK model was used to calculate the daily AUC and cumulative AUC (from Day 1 to Day 5, from Day 1 to Day 6).</p> <p>(5) The subject mean values for the values predicted using the MBI -PK model and using the plasma concentration for favipiravir for each subject in this post -marketing clinical study using healthy Japanese adults were presented. The subject mean values for the values for the plasma concentrations for favipiravir that could be obtained when treating the subjects in the US103c study with the dosage and administration used in the US213 study as predicted using the MBI -PK model and the MBI-PK parameters calculated for the plasma concentrations in the 12 subjects treated with favipiravir in the US103c Study that was conducted using healthy American adults were presented.</p> <p>(6) Based on the simulation in (5), the Cmax and Cmin, as well as the daily AUC for each dosing day, were calculated for each treatment administered to the healthy Japanese and American adults.</p> <p>Analysis of the safety:</p> <p>(1) The adverse event terms were converted using MedDRA/J Ver.17.0, and the tabulation results were presented.</p> <p>(2) In addition to tabulating the frequency of the occurrence of adverse events by severity and by causal relationship, the incidence was calculated.</p> <p>(3) Scatter plots were presented for the maximum amount of change in the urinary uric acid from one day prior to dosing and for the cumulative AUC up to that time point.</p> <p>(4) The summary statistics and changes in the clinical laboratory test values, vital signs and 12-lead ECG were presented.</p>
19. Demographics of the studied population (gender, age, race as well)	Healthy adult males (East Asians) between the ages of 20 ~ 39 years old
20. Efficacy Results	<p>Results for pharmacokinetics:</p> <p>(1) The mean plasma concentration of favipiravir was mostly constant at 57.51 ~ 66.58 µg/mL when looking at the mean for the peak values at the time of the initial dosing on Day 1, at the time of the second dosing on Day 1, at the time of the first dosing on Day 3 and at the time of dosing on Day 6. The mean Cmin was 12.79 µg/mL after the initial dosing on Day 1, 52.63</p>

	<p>µg/mL after the second dosing on Day 1, and remained at a level that was at least 30 µg/mL after the second dosing on Day 1.</p> <p>(2) The C_{max} and AUC for favipiravir showed no major changes between the time of the initial dosing on Day 1 and the time of dosing on Day 6.</p> <p>(3) The actual measured values and the values predicted in the simulation of the changes in the plasma concentration of favipiravir using the MBI-PK model were mostly in agreement.</p> <p>(4) The geometric mean for the daily AUC for favipiravir was mostly constant at 1120 ~ 1370 µg·hr/mL throughout the treatment period. Also, the geometric mean (coefficient of variation) for the cumulative AUC from Day 1 to Day 5 was 6070.08 (22.4%) µg·hr/mL.</p> <p>(5) The results of the simulation that was conducted using the MBI -PK model were mostly the same as the results obtained from a simulation of the changes in the plasma concentration of favipiravir during administration of 1600/600 mg BID to healthy Japanese adults and during the administration of 1800/800 mg BID to healthy American adults, and the C_{max}, C_{min} and daily AUC values were also similar.</p>
21. Safety Results	<p>(1) No serious adverse events including death and no significant adverse events occurred. The incidence of adverse events with the favipiravir treatment was 100% (8/8 cases, 10 instances). The adverse events that occurred included blood uric acid increased (87.5%, 7/8 cases, 7 instances), diarrhea, white blood cell count increased and alanine aminotransferase increased (12.5% each, 1/8 cases, 1 instance). All of the adverse events that occurred were mild in severity. In terms of the causal relationship with the post-marketing clinical study drug, the causal relationship with the blood uric acid increased was judged to be "definite" in all of the instances, while the causal relationship with the diarrhea and alanine aminotransferase increased was judged to be "probable", and the causal relationship with the white blood cell count increased was judged to be "unrelated". No adverse events occurred with the placebo treatment.</p> <p>(2) The mean blood uric acid level prior to the favipiravir dosing was 5.8 mg/dL, and the level increased up to 8.6 mg/dL on Day 3, with the highest level (10.2 mg/dL) observed on Day 6. Thereinafter, the level fell on Day 8, and was 6.1 mg/dL on Day 13. The mean change from the baseline was 2.7 mg/dL on Day 3, and it was the greatest (4.4 mg/dL) on Day 6. The mean change from the baseline was 2.2 mg/dL on Day 8 and 0.3 mg/dL on Day 13.</p> <p>(3) A positive correlation was observed between the cumulative AUC for favipiravir and the amount of change in the blood uric acid level, and the amount of change in the blood uric acid level increased as the cumulative AUC increased.</p> <p>(4) No clinically significant findings were observed in the vital signs or 12-lead ECG throughout the post-marketing clinical study period.</p>
22. Conclusions	<p>It was possible to estimate that the pharmacokinetics for favipiravir will be similar in Japanese adults and US adults when performing administration of 1600/600 mg BID, which is the approved dosage and administration, to healthy Japanese adults and when performing administration of 1800/800 mg BID, which has been shown to be effective in treating influenza in the US, to healthy American adults. Therefore, it is believed that it should be possible to expect efficacy in treating influenza when performing administration of</p>

	1600/600 mg BID in Japan. Also, treatment involving 1600/600 mg BID was shown to be tolerable in healthy Japanese adults. Based on these results, it was possible to confirm the usefulness of favipiravir as a drug to treat influenza.
--	--

Applicant (Marketing Authorization holder)

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



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

ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення)	АВІГАН (Фавіпіравір) таблетки по 200 мг
2. Заявник	Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд; 8-2-337, Роуд № 3, Банджара Хіллз, Хайдерабад, Телангана – 500 034, Індія / Dr Reddy's Laboratories Ltd; 8-2-337, Road No. 3, Banjara Hills, Hyderabad, Telangana - 500 034, India
3. Виробник	ТОЯМА ФЕКТОРІ ФУДЖИФІЛЬМ ТОЯМА КЕМІКАЛ КО., ЛТД; 4-1, Шимо-Окуї 2-Чоме, Тояма-ши, Тояма, Японія / TOYAMA FACTORY FUJIFILM TOYAMA CHEMICAL CO. LTD; 4-1, Shimo-Okui 2-Chome, Toyama-shi, Toyama, Japan
4. Проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, вказати причину
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	T705aJP119 Дослідження фармакокінетики таблеток Авігану (Фавіпіравір) із застосуванням дозування та способів прийому, затверджених для внутрішнього використання. Дослідження фармакокінетики, безпеки та переносимості у здорових суб'єктів
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I,
7. Період проведення клінічного випробування	Medipolis Medical Research Institute, CPC Clinical Trial Hospital 3 11 червня 2014 року по 7 липня 2014 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Японія

9. Кількість досліджуваних	10
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Для дослідження фармакокінетики, безпеки та переносимості під час багаторазового введення фавіпіравіру здоровим дорослим чоловікам (східних азіатів) з 1-го дня до ранку 6-го дня.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, плацебо контрольоване, подвійне сліпе дослідження
12. Основні критерії включення	<p>1) Критерії, які необхідно виконати для включення, під час скринінгу</p> <p>1) Особи віком від 20 до 39 років на момент підписання інформованої згоди.</p> <p>2) Особи з ІМТ, який знаходиться в межах 18,5 ~ 30 кг / м² і з масою тіла не менше 56 кг.</p> <p>3) Особи, яких головний дослідник або субдослідник постмаркетингового клінічного дослідження визнав здоровими на основі клініко-лабораторних тестів, життєво важливих показників, ЕКГ та інших клінічних даних</p> <p>4) Особи, які розуміють деталі цього постмаркетингового клінічного дослідження і можуть добровільно надати письмову згоду на участь у дослідженні.</p> <p>(2) Критерії, які слід задовольнити за день до початку прийому препарату</p> <p>1) Особи, які не палили та не вживали будь-яких продуктів, що містять нікотин, протягом 90 днів до початку лікування досліджуваним препаратом в цьому клінічному дослідженні</p> <p>2) Особи, яких головний дослідник або субдослідник постмаркетингово клінічного дослідження визнав здоровими на основі клініко-лабораторних тестів, життєво важливих показників, ЕКГ та інших клінічних даних</p> <p>3) Особи, здатні використовувати ефективні методи контрацепції зі своїм партнером протягом 7 днів після завершення постмаркетингового клінічного дослідження.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Таблетка Т-705а [200]; QC509F200, таблетка Т-705а [Плацебо (100)]; QC603F100</p> <p>(1) Рівні дози</p> <p>Дозування 1-го дня 1600 мг двічі на добу, з 2-го по 5-й день 600 мг двічі на добу, 6-го дня 600 мг одноразово, на загальну кількість 6 днів.</p> <p>(2) Спосіб застосування</p> <p>Пероральне введення проводили з використанням встановлених рівнів дози разом з 240 мл води, орієнтуючись на тривалість введення не більше 60 секунд між прийомами їжі (при введенні лікування, принаймні, через 1 годину після їжі та 2 години після прийому дози препарату).</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо

15. Супутня терапія	<p>Умови щодо супутніх препаратів та супутньої терапії були визначені, як представлено нижче.</p> <p>(1) Супутні лікарські препарати Застосування інших лікарських засобів, окрім досліджуваного лікарського препарату після клінічного дослідження (включаючи безрецептурні препарати, китайські рослинні препарати та харчові добавки), забороняється протягом періоду з моменту початку прийому доз досліджуваного препарату і до завершення спостереження / обстеження на день 13 або до завершення спостереження / обстеження на момент припинення дослідження. Однак, одночасне застосування лікарських препаратів дозволено, якщо головний дослідник або субдослідник постмаркетингового клінічного дослідження визнає його неминучим, наприклад, для лікування побічної реакції досліджуваного препарату, тощо, повинен реєструватися статус використання.</p> <p>(2) Супутня терапія Застосування терапії або дії, які можуть вплинути на безпеку та фармакокінетику постмаркетингового клінічно досліджуваного препарату, забороняються протягом періоду з моменту початку прийому доз досліджуваного препарату та до завершення спостереження/обстеження на 13 день, або до завершення спостереження/обстеження на момент припинення дослідження. Однак одночасне застосування лікарських препаратів дозволено, якщо головний дослідник або субдослідник постмаркетингового клінічного дослідження визнає його неминучим, наприклад, для лікування побічної реакції досліджуваного препарату тощо, повинен реєструється статус використання.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Аналіз фармакокінетики:</p> <p>(1) Були представлені зміни концентрацій фавіпіравіру та M1 у плазмі крові.</p> <p>(2) Зведені статистичні дані та стандартна похибка для фармакокінетичних параметрів фавіпіравіру та M1, були розраховані для кожного періоду дозування. Фармакокінетичні параметри, які потрібно було розрахувати, представлені нижче. C_{max}, AUC, AUC_{0-t}, AUC_t, AUC_{0-t}/AUC, $t_{1/2}$, t_{max}, CL/F (лише для фавіпіравіру), MRT, Vd/F (лише для фавіпіравіру)</p> <p>(3) Були представлені фактично виміряні значення концентрації фавіпіравіру в плазмі для кожного суб'єкта та значення змодельовані із використанням моделі MBI -PK.</p> <p>(4) Модель MBI-PK була використана для розрахунку добової AUC та кумулятивної AUC (з 1-го по 5-й день, з 1-го по 6-й день).</p> <p>(5) У цьому постмаркетинговому клінічному дослідженні із застосуванням здорових дорослих японців були представлені середні значення для обстежених, змодельовані за допомогою моделі MBI-PK та з використанням рівнів плазмової концентрації фавіпіравіру для кожного суб'єкта. Значення середніх показників для плазмових концентрацій фавіпіравіру, які можна отримати при лікуванні суб'єктів у дослідженні US103с дозуванням та введенням, що використовуються в дослідженні US213, як передбачається за допомогою моделі MBI-PK та MBI-PK. Були представлені параметри,</p>

	<p>розраховані для плазмових концентрацій фавіпіравіру 12 пацієнтів, які отримували фавіпіравір у дослідженні US103c, проведеному із використанням здорових дорослих американців.</p> <p>(6) На основі моделювання в (5), C_{max} і C_{min}, а також добова AUC для кожного дня дозування були розраховані для кожного випадку лікування, яке проводилося здоровим японським та американським дорослим особам.</p>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Головний дослідник клінічного дослідження в процесі постмаркетингового дослідження або субдослідник оцінювали ступінь тяжкості та причинно-наслідкові зв'язки, щодо побічних явищ, які мали місце під час дослідження. Ступінь вираженості симптомів оцінювали за допомогою 3-ступінчастої шкали «Легкий», «Помірний» або «Тяжкий» з урахуванням критеріїв, наведених у "Критерії шкали тяжкості". Ступінь симптомів оцінювали за допомогою 5-ступінчастої шкали від «1 ступеня» до «5 ступеня» з урахуванням Загальних термінологічних критеріїв несприятливих явищ v3.0 (японська версія JCOG / JSCO). У тому випадку, якщо в критеріях оцінки не було відповідного пункту, класифікація оцінок проводилася з посиланням на критерії оцінки тяжкості симптомів. Класифікація: «Легкий» як «1-й ступінь», «Помірний», як «2-й ступінь», «Тяжкий» як «3-й ступінь», «Загрожує життю або інвалідизує» як «4-й ступінь» та «Смерть, пов'язана з побічним явищем» відповідала «5-му ступеню».</p> <p>Причинно-наслідковий зв'язок із препаратом клінічного дослідження у постмаркетинговому періоді оцінювали з урахуванням критеріїв, наведених у критеріях для оцінки причинно-наслідкового зв'язку побічних явищ. Причинно-наслідкові зв'язки були представлені в таблиці, результати 1–3 трактувались як події, що мають причинно-наслідковий зв'язок з досліджуваним препаратом, а результати 4 - як події, що не мали причинно-наслідкових зв'язків з досліджуваним препаратом.</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Аналіз фармакокінетики:</p> <p>(1) Були представлені зміни концентрацій фавіпіравіру та M1 у плазмі крові.</p> <p>(2) Зведені статистичні дані та стандартна похибка для фармакокінетичних параметрів фавіпіравіру та M1 були розраховані для кожного періоду дозування. Фармакокінетичні параметри, які потрібно було розрахувати, наведені нижче.</p> <p>C_{max}, AUC, AUC_{0-t}, AUC_t, AUC_{0-t}/AUC, $t_{1/2}$, t_{max}, CL/F (лише для фавіпіравіру), MRT, Vd/F (лише для фавіпіравіру)</p> <p>(3) Були представлені фактично виміряні значення концентрації фавіпіравіру в плазмі для кожного суб'єкта та значення, змодельовані з використанням моделі MBI -PK.</p> <p>(4) Модель MBI-PK була використана для розрахунку добової AUC та кумулятивної AUC (з 1-го по 5-й день, з 1-го по 6-й день).</p> <p>(5) У цьому постмаркетинговому клінічному дослідженні із залученням здорових дорослих японців, були представлені середні значення для обстежених, змодельовані за допомогою моделі MBI -PK та з використанням фактичних концентрацій фавіпіравіру в плазмі крові для кожного суб'єкта. Показники середніх значень для</p>

	<p>плазмових концентрацій фавіпіравіру, які можна отримати при лікуванні суб'єктів у дослідженні US103с дозуванням та введенням, що використовуються в дослідженні US213, змодельованих за допомогою моделі MBI -PK та MBI-PK.</p> <p>Були представлені параметри, розраховані для плазмових концентрацій у 12 пацієнтів, які отримували фавіпіравір у дослідженні US103с, проведеному із використанням здорових дорослих американців.</p> <p>(6) На основі моделювання в (5), C_{max} і C_{min}, а також добова AUC для кожного дня дозування були розраховані для кожного режиму лікування, яке проводилося здоровим японським та американським дорослим.</p> <p>Аналіз безпеки:</p> <p>(1) Несприятливі явища були інтерпретовані з використанням MedDRA / J Ver.17.0, і представлені результати у таблиці.</p> <p>(2) На додаток до підрахунку частоти виникнення побічних явищ за ступенем тяжкості та причинно-наслідковим зв'язком, була розрахована частота захворювання.</p> <p>(3) Були представлені графіки розсіювання для максимальної кількості змін показників рівня сечової кислоти в сечі за один день до початку прийому препарату та для кумулятивної AUC до цього моменту.</p> <p>(4) Були представлені зведені статистичні дані та зміни у показниках клініко-лабораторних досліджень, життєво важливих показників та ЕКГ у 12 відведеннях.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Здорові дорослі чоловіки (східні азіати) у віці від 20 до 39 років</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Результати щодо фармакокінетики:</p> <p>(1) Середня концентрація фавіпіравіру в плазмі крові в основному була постійною і становила 57,51 ~ 66,58 мкг/мл при оцінці середнього пікового значення під час первинного введення в 1-й день, під час другого введення в 1-й день, під час першого введення на 3-й день та на момент введення на 6-й день. Середній C_{min} становив 12,79 мкг/мл після початкового введення в 1-й день, 52,63 мкг/мл після другого введення в 1-й день, і залишався на рівні, який становив щонайменше 30 мкг/мл після другого дозування в 1-й день.</p> <p>(2) C_{max} та AUC для фавіпіравіру не показали суттєвих змін між часом первинного дозування на 1-й день та часом введення на 6-й день.</p> <p>(3) Фактичні виміряні значення та величини, передбачені при моделюванні змін концентрації фавіпіравіру в плазмі за допомогою моделі MBI-PK, здебільшого збігались.</p> <p>(4) Середнє геометричне значення добової AUC для фавіпіравіру в основному було постійним і становило 1120 ~ 1370 мкг·год/мл протягом усього періоду лікування. Крім того, середнє геометричне (коефіцієнт варіації) для кумулятивного AUC з 1-го по 5-й день становило 6070,08 (22,4%) мкг·год/мл.</p>

	<p>(5) Результати моделювання, проведеного за допомогою моделі МВІ - РК, здебільшого були однаковими з результатами моделювання змін концентрації фавіпіравіру в плазмі крові під час введення 1600/600 мг два рази на добу здоровим японським дорослим та під час введення 1800/800 мг BID здоровим дорослим американцям, а значення C_{max}, C_{min} та добові AUC також були подібними.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>(1) Жодних серйозних побічних явищ, включаючи смерть, та жодних значних побічних явищ не відбулося. Частота побічних явищ при лікуванні фавіпіравіром становила 100% (8/8 суб'єктів, 10 випадків). Побічні явища, що мали місце, включали збільшення рівня сечової кислоти в крові (87,5%, 7/8 суб'єктів, 7 випадків), діарею, підвищення кількості лейкоцитів та аланінамінотрансферазу (12,5% кожна, 1/8 суб'єктів, 1 випадків). Усі негативні явища були легкими за ступенем тяжкості. Що стосується причинно-наслідкових зв'язків із препаратом клінічного дослідження в постмаркетинговому періоді, причинно-наслідковий зв'язок із збільшенням сечової кислоти в крові був визнаний «достовірним» у всіх випадках, тоді як причинно-наслідковий зв'язок із діареєю та збільшенням рівня аланінамінотрансферази був «ймовірним», а причинно-наслідковий зв'язок із збільшенням кількості лейкоцитів був визнаний «не пов'язаним». Жодних побічних ефектів при лікуванні плацебо не спостерігалось.</p> <p>(2) Середній рівень сечової кислоти в крові до введення фавіпіравіру становив 5,8 мг/дл, рівень збільшився до 8,6 мг/дл на 3-й день, а найвищий рівень (10,2 мг / дл) спостерігався на 6-й день, рівень сечової кислоти знизився на 8 день, і становив 6,1 мг/дл на 13 день. Середнє коливання від вихідного рівня становило 2,7 мг/дл на 3-й день, і воно була найбільшим (4,4 мг/дл) на 6-й день. Середнє коливання від вихідного рівня становило 2,2 мг/дл на 8-й день і 0,3 мг/дл на 13 день.</p> <p>(3) Позитивну кореляцію спостерігали між кумулятивною AUC для фавіпіравіру та величиною зміни рівня сечової кислоти в крові, а також кількістю змін рівня сечової кислоти в крові, коли кумулятивний AUC збільшувався.</p> <p>(4) Протягом клінічного періоду постмаркетингового дослідження не спостерігалось жодних клінічно значущих порушень щодо життєво важливих показників або в ЕКГ у 12 відведеннях.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Можна допустити, що фармакокінетика фавіпіравіру буде однаковою у дорослих японців та дорослих американців при прийомі 1600/600 мг два рази на день, що є затвердженою дозою для застосування, у здорових дорослих японців та при прийомі 1800/800 мг BID, який продемонстрував свою ефективність при лікуванні грипу в США, для здорових дорослих американців. Тому вважається, що слід очікувати ефективності лікування грипу під час введення 1600/600 мг 2 рази на добу в Японії. Окрім того, було показано, що лікування із використанням 1600/600 мг два рази на добу є прийнятним для лікування японських дорослих. На основі цих результатів вдалося підтвердити ефективність фавіпіравіру як препарату для лікування грипу.</p>

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

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

Керошав
ЗГІДНО З
ОРИГІНАЛОМ
Розов
Даша



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

REPORT ON CLINICAL TRIAL

1. Name of the Medicinal Product (Marketing Authorization No., if any)	AVIGAN (Favipiravir) 200 mg tablets
2. Applicant	Dr Reddy's Laboratories Ltd 8-2-337, Road No. 3, Banjara Hills, Hyderabad, Telangana - 500 034, India
3. Manufacturer	TOYAMA FACTORY FUJIFILM TOYAMA CHEMICAL CO. LTD. 4-1, Shimo-Okui 2-Chome, Toyama-shi, Toyama, Japan
4. Performed studies	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no if no, provide reasons
1) type of the medicinal product registered or to be registered	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier)
5. Full name of clinical trials, code number of clinical trial	T705aJP120 22-Day Repeated Dose Study on Favipiravir Investigation of the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability in Healthy Subjects
6. Phase of clinical trial	Phase I,
7. Clinical trial was held	Medipolis Medical Research Institute, CPC Clinical Trial Hospital From September 10, 2014 to October 21, 2014
8. Countries where the clinical trial was held	Japan
9. Number of subjects	10
10. Objective and secondary goals of the clinical trial	To investigate the pharmacokinetics, safety and tolerability during repeated dosing of favipiravir to healthy adults from Day 1 until the morning of Day 22.
11. Clinical trial design	Randomized, placebo-controlled, double-blind study
12. Main entry criteria	Inclusion criteria: (1) Criteria to be satisfied at the time of screening

	<p>1) Individuals between the ages of 20 ~ 39 years old on the date of the acquisition of informed consent</p> <p>2) Individuals with a BMI that is within the range of 18.5 ~ 30 kg/m² and with a body weight of at least 56 kg</p> <p>3) Individuals judged to be healthy by the principal investigator or subinvestigator based on the clinical laboratory tests, vital signs, ECG and other clinical findings</p> <p>4) Individuals who understand the details of this clinical study and are capable of voluntarily providing consent in writing to participate in the study</p> <p>2) Criteria to be satisfied one day prior to the start of the study drug dosing</p> <p>1) Individuals who have not smoked or used any products containing nicotine during the 90-day period prior to the start of the study drug dosing</p> <p>2) Individuals judged to be healthy by the principal investigator based on the clinical laboratory tests, vital signs, ECG and other clinical findings</p> <p>3) Individuals capable of using an extremely effective contraception method with his partner during the 7 day period after the completion of the study drug treatment</p>
13. Studied drug, posology, strength	<p>Study drug, serial number: T-705a tablet [200]: QC509F200 T-705a tablet [Placebo (100)]: QC603F100</p> <p>Dose and mode of administration:</p> <p>(1) (1) Dose levels (2) Twice daily dosing of 1800 mg per dose of favipiravir or the placebo was performed on Day 1, followed by twice daily dosing of 800 mg per dose from Day 2 to Day 21, and single dosing of 800 mg on Day 22</p> <p>(2) Administration method Oral administration was performed using the prescribed dose levels together with 240 mL of water, targeting a dosing duration of no more than 60 seconds between meals (with the treatment administered at least 1 hour after a meal and with the ingestion of food prohibited for at least 2 hours after dosing).</p>
14. Comparator, dosage, posology, strength	placebo
15. Concomitant therapy	<p>The stipulations regarding concomitant drugs and concomitant therapies were defined as shown below.</p> <p>(1) Concomitant drugs The use of any drugs other than the study drug (including over-the-counter drugs, traditional Chinese medicine and nutritional supplements) shall be prohibited during the period from the start of the study drug dosing and until the completion of the follow-up tests or until the completion of the tests at the time of discontinuation. However, concomitant use shall be permitted if judged by the principal investigator or subinvestigator to be unavoidable, such as to treat an adverse event, etc. In the event of the use of a drug other than the study drug, the usage status shall be recorded.</p> <p>(2) Concomitant therapies</p>


		<p>The implementation of any therapies or actions that could have an impact on the pharmacokinetics and safety of the study drug shall be prohibited during the period from the start of the study drug dosing and until the completion of the follow-up tests or until the completion of the tests at the time of discontinuation. However, concomitant use shall be permitted if judged by the postmarketing clinical study principal investigator or subinvestigator to be unavoidable, such as to treat an adverse event, etc. In the event of the implementation of a concomitant therapy, the implementation status shall be recorded.</p>
16.	Efficacy Endpoints	<p>(1) Analysis of the pharmacokinetics:</p> <p>1) The changes in the plasma concentrations of favipiravir and M1 were presented.</p> <p>2) The pharmacokinetic parameters for favipiravir and M1 [C_{max}, AUC, AUC_{0-t}, AUC_τ, AUC_{0-t}/AUC, t_{1/2}, t_{max}, CL/F (only for favipiravir), MRT, V_d/F (only for favipiravir)] were calculated for each dosing timing (the initial dosing on Day 1, the first dosing on Day 12 and the final dosing on Day 22).</p> <p>3) The actual measured values for the plasma concentration of favipiravir as well as the values predicted by a simulation using an MBI-PK model were presented.</p> <p>4) Based on the simulation in 3), the C_{max}, C_{min} and the AUC_τ for each dosing, the daily AUC for each dosing day and the cumulative AUC (Day 1 ~ Day 7, Day 1 ~ Day 14, Day 1 ~ Day 21 and Day 1 ~ Day 22) were calculated.</p>
17.	Safety Endpoints	<p>Safety:</p> <p>The principal investigator or a subinvestigator assessed the severity and causal relationship for adverse events that occurred during the study. The severity of the symptoms was assessed using a 3-stage scale of “Mild”, “Moderate” and “Severe” in reference to the criteria shown in the Criteria for Severity Scale, while the grade of the symptoms was assessed using a 5-stage scale from “Grade 1” ~ “Grade 5” in reference to the CTCAE v4.0 (Japanese Version JCOG). In the event that there was no corresponding item in the grade criteria, the grade classification was made in reference to the criteria for the assessment of the severity of symptoms. The grade classification treated “Mild” as “Grade 1”, “Moderate” as “Grade 2”, “Severe” as “Grade 3”, “Life-threatening or disabling” as “Grade 4”, and “Death” as “Grade 5”.</p> <p>The causal relationship with the study drug was assessed using a 5-stage scale of “1. Definite”, “2. Probable”, “3. Possible”, “4. Remote” and “5. Unrelated” in reference to the assessment criteria shown in the criteria for the assessment of the causal relationship of adverse events. Adverse events for which the causal relationship with the study drug was judged to be 1 ~ 4 were treated as adverse events for which it was not possible to rule out a causal relationship with the study drug.</p>
18.	Statistical methods	<p>Statistical method:</p> <p>(1) Analysis of the pharmacokinetics:</p> <p>1) The changes in the plasma concentrations of favipiravir and M1 were presented.</p> <p>2) The pharmacokinetic parameters for favipiravir and M1 [C_{max}, AUC, AUC_{0-t}, AUC_τ, AUC_{0-t}/AUC, t_{1/2}, t_{max}, CL/F (only for favipiravir),</p>

	<p>MRT, Vd/F (only for favipiravir)] were calculated for each dosing timing (the initial dosing on Day 1, the first dosing on Day 12 and the final dosing on Day 22).</p> <p>3) The actual measured values for the plasma concentration of favipiravir as well as the values predicted by a simulation using an MBI-PK model were presented.</p> <p>4) Based on the simulation in 3), the C_{max}, C_{min} and the AUC_τ for each dosing, the daily AUC for each dosing day and the cumulative AUC (Day 1 ~ Day 7, Day 1 ~ Day 14, Day 1 ~ Day 21 and Day 1 ~ Day 22) were calculated.</p> <p>(2) Analysis of the safety</p> <p>1) The adverse event terms were converted using MedDRA/J Ver.17.1, and the frequency of the occurrence of adverse events was tabulated by the severity, by the causal relationship, by the timing of occurrence and by the cumulative AUC. The incidence was also calculated.</p> <p>2) The changes in the endocrinological test parameters (FSH, total testosterone, LH) were presented.</p> <p>3) Scatter plots were presented for the maximum amount of change in the urinary uric acid from one day prior to the start of the study drug dosing and for the cumulative AUC for favipiravir up to that time point.</p> <p>4) The summary statistics and temporal changes in the clinical laboratory test values, vital signs and 12-lead ECG were presented.</p>
19. Demographics of the studied population (gender, age, race as well)	Healthy adult males between the ages of 20 ~ 39 years old
20. Efficacy Results	<p>Results for pharmacokinetics:</p> <p>1) The peak value for the mean plasma concentration of favipiravir was 64.39 µg/mL after the initial dosing on Day 1, after which the value ranged from 87.37 ~ 103.79 µg/mL during the period from the initial dosing on Day 5 ~ after the dosing on Day 22. The C_{min} for the mean plasma concentration was 21.60 µg/mL after the initial dosing on Day 1, after which the value ranged from 55.74 ~ 75.00 µg/mL during the period from the second dosing on Day 1 ~ after the second dosing on Day 21. No major differences were observed for either the peak value for the mean plasma concentration of favipiravir or the C_{min} after Day 5.</p> <p>2) The geometric mean value (coefficient of variation) for the C_{max} of favipiravir was 65.06 (22.7%) µg/mL after the initial dosing on Day 1, 104.08 (21.3%) µg/mL after the initial dosing on Day 12, and 100.39 (21.3%) µg/mL after dosing on Day 22. The geometric mean value (coefficient of variation) for the AUC after the initial dosing on Day 1 was 724.56 (47.1%) µg·hr/mL, while the geometric mean values (coefficient of variation) for the AUC_τ after the initial dosing on Day 12 and after dosing on Day 22 were 966.41 (23.9%) and 932.44 (24.6%) µg·hr/mL, respectively. The median value for the t_{max} was 1.5 hr after the initial dosing on Day 1, after the initial dosing on Day 12 and after dosing on Day 22, while the mean ± standard deviation for the t_{1/2} was 7.5±2.7, 17.6±7.4 and 8.1±2.6 hr at these time points.</p> <p>3) According to the simulation of the changes in the mean plasma concentration of favipiravir using the MBI-PK model, the actual measured</p>

	<p>values and the values predicted for the changes in the plasma concentration of favipiravir were mostly in agreement.</p> <p>4) The geometric mean for the C_{max} as estimated using the MBI-PK model after the second dosing on Day 1 was approximately 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$, while the geometric mean for the C_{min} was approximately 65 $\mu\text{g}/\text{mL}$, and the geometric mean for the AUC_{τ} was approximately 1000 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$. The geometric mean for the daily AUC remained approximately 2000 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ starting from Day 2, while the geometric mean for the cumulative AUC up to Day 22 was approximately 43500 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$.</p>
21. Safety Results	<p>1) No serious adverse events including death and no significant adverse events occurred. The incidence of adverse events was 100% (8/8 cases, 16 instances) with the favipiravir treatment and 1/2 (1 case, 1 instance) with the placebo treatment. The incidence of adverse events that occurred with the favipiravir treatment was 100% (8/8 cases, 8 instances) for blood uric acid increased, 25.0% (2/8 cases, 2 instances) each for alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased and white blood cells urine positive, and 12.5% (1/8 cases, 1 instance) each for upper abdominal pain and exanthema. The incidence of adverse events that occurred with the placebo treatment was 1/2 (1/2 cases, 1 instance) for protein urine positive. Excluding the white blood cells urine positive that occurred with the favipiravir treatment, all of the adverse events that occurred in this study were judged to be adverse events for which it was not possible to rule out a causal relationship with the study drug. The severity of all of the adverse events that occurred was mild.</p> <p>2) The instances of blood uric acid increased all occurred in subjects treated with favipiravir, and occurred up to Day 6. The alanine aminotransferase increased and the aspartate aminotransferase increased each occurred in 2 instances with the favipiravir treatment, and occurred on Day 15 or thereafter. There were 2 instances of white blood cells urine positive that occurred with the favipiravir treatment on Day 29, and in each instance, it was judged that there was no causal relationship with the study drug.</p> <p>3) The blood uric acid increased occurred in 87.5% of the subjects (7/8 cases 7 instances) when the cumulative AUC for favipiravir was less than 10000 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ up to the time of the occurrence of the adverse event, while all of the subjects showing a cumulative AUC of less than 20000 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ showed occurrence of blood uric acid increased. There were 2 each instances of alanine aminotransferase increased and aspartate aminotransferase increased that occurred when the cumulative AUC for favipiravir was 20000 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ ~ 40000 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ up to the time of the occurrence of the adverse event. There were 5 subjects showing a cumulative AUC for favipiravir that was 40000 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ or more, but when the cumulative AUC was 40000 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ or more, there was no occurrence of any adverse events for which it was not possible to rule out a causal relationship with the study drug.</p> <p>4) The mean blood uric acid level during the favipiravir treatment was 5.8 mg/dL one day prior to the start of the study drug dosing, and the level increased up to 11.3 mg/dL on Day 6. The level was mostly constant starting from Day 6, and while a level of 12.2 mg/dL was observed on Day 22, the level fell after the completion of the treatment, reaching a level of 6.2 mg/dL on Day 29. The mean change in the blood uric acid level from the baseline increased up to 5.5 mg/dL on Day 6. The mean change from the baseline was</p>

	<p>mostly constant starting from Day 6, reaching a level of 6.3 mg/dL on Day 22, but the mean change from the baseline decreased after the completion of the treatment, and the level was 0.4 mg/dL on Day 29. The blood uric acid levels with the placebo treatment were mostly constant throughout the study period.</p> <p>5) There were 2 subjects for whom the AST level exceeded the reference range following the administration of favipiravir, but each subject showed recovery to the normal range on Day 29.</p> <p>The 2 subjects that showed elevated AST also showed ALT levels that exceeded the reference range following the administration of favipiravir despite being within the reference range prior to dosing, but each subject showed a tendency for recovery on Day 29. There were no other noteworthy changes.</p> <p>6) The FSH, total testosterone and LH all showed major variations before and after the start of the study drug dosing, but there were no tendencies for either an increase or a decrease with the favipiravir treatment or with the placebo treatment.</p> <p>7) The Cmax, Cmin, daily AUC and the cumulative AUC (from one day prior to the start of the study drug dosing until Day 6 or until Day 22) for favipiravir all showed a positive correlation to the maximum amount of change in the blood uric acid level, and the amount of change in the blood uric acid level increased as the plasma concentration of favipiravir increased.</p> <p>8) No clinically significant findings were observed in the vital signs or 12-lead ECG throughout the study period.</p>
22. Conclusions	<p>While it was possible to confirm the pharmacokinetics, safety and tolerability of 22-day administration of 1800/800 mg BID of favipiravir, with a Cmin that remained at approximately 65 µg/mL, the blood uric acid level increased immediately after the start of dosing, and if dosing is performed for a long period of time, there is the possibility of an impact on liver function. Therefore, it will be necessary to keep these issues in mind.</p>

Applicant (Marketing Authorization holder)

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



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

ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення)	АВІГАН (Фавіпіравір) таблетки по 200 мг
2. Заявник	Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд; 8-2-337, Роуд № 3, Банджара Хіллз, Хайдерабад, Телангана – 500 034, Індія / Dr Reddy's Laboratories Ltd; 8-2-337, Road No. 3, Banjara Hills, Hyderabad, Telangana - 500 034, India
3. Виробник	ТОЯМА ФЕКТОРІ ФУДЖИФІЛЬМ ТОЯМА КЕМІКАЛ КО., ЛТД; 4-1, Шимо-Окуї 2-Чоме, Тояма-ши, Тояма, Японія / TOYAMA FACTORY FUJIFILM TOYAMA CHEMICAL CO. LTD; 4-1, Shimo-Okui 2-Chome, Toyama-shi, Toyama, Japan
4. Проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, вказати причину
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	T705aJP120 22-х денне дослідження введення повторних доз фавіпіравіру, дослідження щодо його фармакокінетики, безпеки та переносимості у здорових пацієнтів
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I,
7. Період проведення клінічного випробування	Medipolis Medical Research Institute, CPC Clinical Trial Hospital 3 10 вересня 2014 року по 21 жовтня 2014 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Японія

9. Кількість досліджуваних	10
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Дослідження фармакокінетики, безпеки та переносимості під час повторного введення доз фавіпіравіру здоровим дорослим з 1-го дня до ранку 22-го дня.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, плацебо контрольоване, подвійне сліпе дослідження
12. Основні критерії включення	<p>Критерії включення:</p> <p>(1) Критерії, яких необхідно дотримуватися під час скринінгу</p> <p>1) Особи віком від 20 до 39 років на момент підписання інформації згода</p> <p>2) Особи з ІМТ, який знаходиться в межах 18,5 ~ 30 кг / м² і з масою тіла не менше 56 кг</p> <p>3) Особи, яких головний дослідник або субдослідник визнав здоровими на основі клініко-лабораторних досліджень, показників життєво важливих функцій, ЕКГ та інших клінічних даних.</p> <p>4) Особи, які розуміють деталі цього клінічного дослідження і здатні добровільно надання письмову згоду на участь у дослідженні</p> <p>2) Критерії, які необхідно задовольнити за день до початку введення досліджуваного препарату</p> <p>1) Особи, які не палили та не вживали продуктів, що містять нікотин, протягом 90 днів в період до початку дослідження препарату</p> <p>2) Особи, яких головний дослідник на основі клініко - лабораторних тестів, показників життєво важливих функцій, ЕКГ та інших клінічних даних визнав здоровими.</p> <p>3) Особи, здатні використовувати ефективні методи контрацепції зі своїм партнером протягом 7 днів після завершення клінічного дослідження.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Досліджуваний препарат, серійний номер:</p> <p>Таблетка Т-705а [200]: QC509F200</p> <p>Таблетка Т-705а [Плацебо (100)]: QC603F100</p> <p>Доза та спосіб застосування:</p> <p>(1) (1) Рівні доз</p> <p>(2) Дозування: 1-й день 1800 мг фавіпіравіру двічі на добу або плацебо, з 2-го по 21-й день 800 мг двічі на добу та 22-го дня 800 мг одноразове введення.</p> <p>(2) Спосіб застосування</p> <p>Пероральне введення проводили із застосуванням встановлених рівнів дози разом з 240 мл води, орієнтуючись на тривалість введення не більше 60 секунд, між прийомами їжі (при застосуванні, що проводилося, принаймні, через 1 годину після їжі, і наступний прийом їжі мінімум через 2 години після прийняття дози препарату).</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо

15. Супутня терапія	<p>Умови щодо використання супутніх препаратів та супутньої терапії було визначено, як показано нижче.</p> <p>(1) Супутні препарати Застосування будь-яких інших препаратів, окрім досліджуваного (включаючи безрецептурні лікарські засоби, китайські рослинні препарати та харчові добавки), забороняється протягом періоду від початку дозування досліджуваного препарату і до завершення подальших тестів або до завершення випробувань або до моменту припинення прийому препарату. Однак одночасне застосування дозволяється, якщо головний дослідник або субдослідник визнає його неминучим, наприклад, для лікування побічного явища, тощо. У разі використання іншого лікарського засобу, окрім досліджуваного, слід зареєструвати їх використання.</p> <p>(2) Супутня терапія Застосування будь-яких методів терапії або дій, які можуть вплинути на фармакокінетику та безпеку досліджуваного препарату, забороняється протягом періоду від початку дозування досліджуваного препарату і до завершення подальших тестів або до завершення тестів на момент припинення прийому препарату. Однак одночасне застосування дозволяється, якщо головний дослідник або субдослідник постмаркетингового клінічного дослідження визнає його неминучим, наприклад, для лікування побічної реакції, тощо. У разі здійснення супутньої терапії реєструється статус реалізації.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>(1) Аналіз фармакокінетики:</p> <p>1) Були представлені зміни концентрації фавіпіравіру та M1 у плазмі крові.</p> <p>2) Фармакокінетичні параметри фавіпіравіру та M1 [C_{max}, AUC, AUC_{0-t}, AUC_{τ}, AUC_{0-t}/AUC, $t_{1/2}$, t_{max}, CL/F (лише для фавіпіравіру), MRT, Vd/F (лише для фавіпіравіру)] були розраховані для кожного періоду дозування (початкове дозування на 1-й день, перше дозування на 12-й день та остаточне дозування на 22-й день).</p> <p>3) Були представлені фактично виміряні значення плазмової концентрації фавіпіравіру, а також значення, змодельовані із використанням моделі МВІ-РК.</p> <p>4) На основі моделювання в 3), були розраховані C_{max}, C_{min} та AUC_{τ} для кожного дозування, добова AUC для кожного дня дозування та кумулятивна AUC (День 1 ~ День 7, День 1 ~ День 14, День 1 ~ День 21 і день 1 ~ день 22).</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпека:</p> <p>Головний дослідник клінічного дослідження або субдослідник оцінювали ступінь тяжкості та причинно-наслідкові зв'язки, щодо побічних явищ, які мали місце під час дослідження. Ступінь вираженості симптомів оцінювали за допомогою 3-ступінчастої шкали «Легкий», «Помірний» або «Тяжкий» з урахуванням критеріїв, наведених у "Критерії шкали тяжкості". Ступінь симптомів оцінювали за допомогою 5-ступінчастої шкали від «1 ступеня» до «5 ступеня» з урахуванням СТСАЕ v4.0 (японська версія JCOG). У тому випадку, якщо в критеріях оцінки не було відповідного пункту, класифікація оцінок проводилася з посиланням на критерії оцінки тяжкості симптомів. Класифікація: «Легкий» як «1-й ступінь»,</p>

	<p>«Помірний», як «2-й ступінь», «Тяжкий» як «3-й ступінь», «Загрожує життю або інвалідизує» як «4-й ступінь» та «Смерть, пов'язана з побічним явищем» відповідала «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, для яких причинно-наслідковий зв'язок із досліджуваним препаратом був визначений як 1 ~ 4, трактувались як небажані явища, при яких не виключений причинно-наслідковий зв'язок із досліджуваним препаратом.</p>
18. Статистичні методи	<p>Безпека:</p> <p>Головний дослідник клінічного дослідження або субдослідник оцінювали ступінь тяжкості та причинно-наслідкові зв'язки, щодо побічних явищ, які мали місце під час дослідження. Ступінь вираженості симптомів оцінювали за допомогою 3-ступінчастої шкали «Легкий», «Помірний» або «Тяжкий» з урахуванням критеріїв, наведених у "Критерії шкали тяжкості". Ступінь симптомів оцінювали за допомогою 5-ступінчастої шкали від «1 ступеня» до «5 ступеня» з урахуванням СТСАЕ v4.0 (японська версія JCOG). У тому випадку, якщо в критеріях оцінки не було відповідного пункту, класифікація оцінок проходила з посиланням на критерії оцінки тяжкості симптомів. Класифікація: «Легкий» як «1-й ступінь», «Помірний», як «2-й ступінь», «Тяжкий» як «3-й ступінь», «Загрожує життю або інвалідизує» як «4-й ступінь» та «Смерть, пов'язана з побічним явищем» відповідала «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, для яких причинно-наслідковий зв'язок із досліджуваним препаратом був визначений як 1 ~ 4, трактувались як небажані явища, при яких не виключений причинно-наслідковий зв'язок із досліджуваним препаратом.</p> <p>(2) Аналіз безпеки</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Побічні явища були узагальнені з використанням MedDRA/J Ver.17.1, і розраховані такі показники: частота виникнення побічних явищ, ступінь тяжкості, причинно-наслідкові зв'язки, час виникнення та кумулятивну AUC. Також була розрахована захворюваність. 2) Були представлені зміни параметрів гормональних тестів (ФСГ, загальний тестостерон, ЛГ). 3) Були представлені графіки розсіювання для максимальної кількості змін рівнів сечової кислоти в сечі за один день до початку дозування досліджуваного препарату та кумулятивної AUC для фавіпіравіру до цього моменту. 4) Були представлені зведені статистичні дані та тимчасові зміни значень клініко-лабораторних досліджень, життєво важливих показників та ЕКГ у 12 відведеннях.

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові дорослі чоловіки у віці від 20 до 39 років
20. Результати ефективності	<p>Результати щодо фармакокінетики:</p> <p>1) Пікове значення середньої концентрації фавіпіравіру в плазмі становило 64,39 мкг/мл після первинного введення на 1-й день, після чого значення коливалось від 87,37 ~ 103,79 мкг/мл на період від початкового введення на 5-й день та після введення на 22-й день. C_{min} для середньої концентрації у плазмі крові становив 21,60 мкг/мл після первинного введення в 1-й день, після чого значення коливалось від 55,74 ~ 75,00 мкг/мл у період з другого дозування в 1-й день та після другого дозування на 21-й день. Не спостерігалось суттєвих відмінностей ні у піковому значенні середньої концентрації фавіпіравіру в плазмі, ні у C_{min} після 5-го дня.</p> <p>2) Середнє геометричне значення (коефіцієнт варіації) для C_{max} фавіпіравіру становило 65,06 (22,7%) мкг/мл після початкового дозування на 1-й день, 104,08 (21,3%) мкг/мл після початкового дозування на 12-й день, і 100,39 (21,3%) мкг/мл після дозування на 22-й день. Середнє геометричне значення (коефіцієнт варіації) для AUC після початкового введення в 1-й день становило 724,56 (47,1%) мкг·год/мл, тоді як середні геометричні значення (коефіцієнт варіації) для AUC_t після початкового дозування на 12 день та після дозування на 22 день становили 966,41 (23,9%) та 932,44 (24,6%) мкг·год/мл відповідно. Середнє значення t_{max} становило 1,5 години після початкового введення в день 1, після початкового введення в день 12 і після введення в день 22, тоді як середнє ± стандартне відхилення для $t_{1/2}$ становило 7,5 ± 2,7, 17,6 ± 7,4 і 8,1 ± 2,6 години в ці часові проміжки.</p> <p>3) Відповідно до моделювання змін середньої концентрації фавіпіравіру у плазмі за допомогою моделі МВІ-РК, фактичні виміряні значення та прогнозовані значення для змін концентрації фавіпіравіру в плазмі в основному збігалися.</p> <p>4) Середнє геометричне для C_{max}, яке оцінювали за допомогою моделі МВІ-РК після другого дозування в 1-й день, становило приблизно 100 мкг/мл, тоді як середнє геометричне для C_{min} становило приблизно 65 мкг/мл, а середнє геометричне для AUC_t становило приблизно 1000 мкг·год/мл. Середнє геометричне для добової AUC залишалось приблизно 2000 мкг·год/мл, починаючи з 2-го дня прийому препарату, тоді як середнє геометричне для кумулятивної AUC до 22-го дня становило приблизно 43500 мкг·год/мл.</p>
21. Результати безпеки	<p>1) Жодних серйозних побічних явищ, включаючи летальні випадки, та жодних значних побічних явищ не відбулося. Частота побічних явищ становила 100% (8/8 осіб, 16 випадків) при лікуванні фавіпіравіром та 1/2 (1 особа, 1 випадок) при лікуванні плацебо. Частота побічних явищ, щодо збільшення рівня сечової кислоти в крові яке мали місце при лікуванні фавіпіравіром, становила 100% (8/8 осіб, 8 випадків), та 25,0% (2/8 осіб, 2 випадки) мали збільшився рівня аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази, також</p>

визначалися лейкоцити в сечі, і 12,5% (1/8 осіб, 1 випадок) відмічали болі у верхній частині живота та екзантему. Частота побічних явищ, які мали місце при лікуванні плацебо, а саме виявлення білку в сечі становила 1/2 (1/2 осіб, 1 випадок).

Виключаючи позитивні показники лейкоцитів у сечі, які мали місце при лікуванні фавіпіравіром, усі побічні явища, які мали місце в цьому дослідженні, були визнані такими побічними явищами, для яких не виключався причинно-наслідковий зв'язок із досліджуваним препаратом. Усі побічні явища, що мали місце, були легкого ступеня тяжкості.

2) Випадки підвищення рівня сечової кислоти в крові спостерігались у пацієнтів, які отримували фавіпіравір, і трималися до 6-го дня. Відмічалось збільшення рівня аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази, що спостерігалось у 2 випадках при лікуванні фавіпіравіром, і це відбувалось на 15 день або пізніше. Було 2 випадки позитивних показників лейкоцитів у сечі, які мали місце при лікуванні фавіпіравіром на 29 день, і в кожному випадку було встановлено, що причинного-наслідкового зв'язку з досліджуваним препаратом не було.

3) Підвищення рівня сечової кислоти в крові відбулося у 87,5% добровольців (7/8 осіб, 7 випадків), кумулятивна AUC для фавіпіравіру була менше 10000 мкг·год/мл до моменту виникнення побічних реакцій, тоді коли у всіх суб'єктів, у яких сукупна AUC становила менше 20000 мкг·год/мл, спостерігалось збільшення вмісту сечової кислоти в крові. Було 2 випадки збільшення рівня аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази, що спостерігалось, коли кумулятивна AUC для фавіпіравіру становила від 20000 мкг·год/мл ~ 40000 мкг·год/мл до моменту виникнення побічних реакцій. У 5 суб'єктів кумулятивна AUC для фавіпіравіру, була 40000 мкг·год/мл або більше, але коли кумулятивна AUC становила 40000 мкг·год/мл або більше, не спостерігалось жодних побічних явищ, для яких було неможливим виключити причинно-наслідковий зв'язок із досліджуваним препаратом.

4) Середній рівень сечової кислоти в крові під час лікування фавіпіравіром становив 5,8 мг/дл за добу до початку прийому досліджуваного препарату, але рівень підвищувався до 11,3 мг/дл на 6 день. Рівень здебільшого був постійним, починаючи з 6-го дня, і хоча з 22-го дня спостерігався рівень 12,2 мг/дл, після завершення лікування рівень знизився, досягнувши рівня 6,2 мг/дл 29-го дня. Середній рівень зміни сечової кислоти в крові від вихідного рівня збільшився до 5,5 мг/дл на 6 день. Середні зміни показника від вихідного рівня в основному були постійними, починаючи з 6 дня, досягаючи рівня 6,3 мг/дл на 22 день, але вони зменшилися після завершення терапії, а рівень становив 0,4 мг/дл на 29-й день. Рівень сечової кислоти в крові при лікуванні плацебо в основному був постійним протягом усього періоду дослідження.

5) Було 2 суб'єкти, у яких рівень AST перевищив контрольні межі після прийому фавіпіравіру, але у кожного суб'єкта відбулася нормалізація показника на 29 день.

	<p>У 2 суб'єктів, у яких спостерігалось підвищення рівня АСТ, також спостерігалось підвищення рівня АЛТ, який перевищував контрольні межі після прийому фавіпіравіру, незважаючи на те, що він знаходився в межах референтного діапазону перед введенням дози, але кожен суб'єкт демонстрував тенденцію до нормалізації показників на 29-й день. Інших значимих змін не було.</p> <p>6) ФСГ, загальний тестостерон і ЛГ показали широкий діапазон показників, до і після початку дозування досліджуваного препарату, але не спостерігалось тенденцій ні до збільшення, ні до зменшення цих показників при лікуванні фавіпіравіром або при отриманні плацебо.</p> <p>7) C_{max}, C_{min}, добова АUC та кумулятивна АUC (за один день до початку дозування досліджуваного препарату та до 6-го дня або до 22-го дня) для фавіпіравіру показали позитивну кореляцію з максимальною кількістю змін рівня сечової кислоти у крові, а кількість змін рівня сечової кислоти в крові зростала із збільшенням плазмової концентрації фавіпіравіру.</p> <p>8) Клінічно значимих змін життєво важливих показників або ЕКГ у 12 відведеннях не спостерігалось протягом усього періоду дослідження.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>В той час коли можна було підтвердити фармакокінетичну безпеку та переносимість 22-х денного введення 1800/800 мг два рази на добу, фавіпіравіру при C_{min}, який залишався приблизно на рівні 65 мкг/мл, рівень сечової кислоти в крові збільшувався відразу після початку дозування, і якщо дозування проводиться протягом тривалого періоду часу, все ж існує ймовірність впливу на функцію печінки. Тому, необхідно приймати ці питання до уваги.</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)



15.03.21

Dogramou 7 169

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

REPORT ON CLINICAL TRIAL

1. Name of the Medicinal Product (Marketing Authorization No., if any)	AVIGAN (Favipiravir) 200 mg tablets
2. Applicant	Dr Reddy's Laboratories Ltd 8-2-337, Road No. 3, Banjara Hills, Hyderabad, Telangana - 500 034, India
3. Manufacturer	TOYAMA FACTORY FUJIFILM TOYAMA CHEMICAL CO. LTD. 4-1, Shimo-Okui 2-Chome, Toyama-shi, Toyama, Japan
4. Performed studies	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no if no, provide reasons
1) type of the medicinal product registered or to be registered	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier)
5. Full name of clinical trials, code number of clinical trial	T705aUS101 A Phase I, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Ascending Single Oral Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of T-705a in Healthy Volunteers
6. Phase of clinical trial	Phase I,
7. Clinical trial was held	MDS Pharma Services 621 Rose Street Lincoln, Nebraska 68502 From 08 March 2007 to 19 May 2007
8. Countries where the clinical trial was held	USA
9. Number of subjects	32


10. Objective and secondary goals of the clinical trial	<p>The primary objective of this study was to evaluate the safety and tolerability of T-705 given as a single oral dose in a rising dose cohort regimen in healthy male and female volunteers.</p> <p>The secondary objective of this study was to gain information about the pharmacokinetics of orally administered T-705.</p>
11. Clinical trial design	Randomized, double-blind, placebo controlled, ascending single oral dose study
12. Main entry criteria	All subjects enrolled in this study were judged by the Investigator to be normal, healthy volunteers who met all inclusion and none of the exclusion criteria or were approved by the Investigator.
13. Studied drug, posology, strength	<p>Test Product, Dose, Duration, Mode of Administration, and Batch Number: The test products were T-705a 30 mg capsule (Batch no. 29911106) and T-705a 100 mg capsule (Batch No. 24111106).</p> <p>Subjects randomized to T-705 Dose Level 1 (Treatment A) received a single oral dose of 1 x 30 mg T-705a capsule taken with 240 mL of water within 60 seconds</p> <p>Subjects randomized to T-705 Dose Level 2 (Treatment B) received a single oral dose of 3 x 30 mg T-705a capsules taken with 240 mL of water within 60 seconds .</p> <p>Subjects randomized to T-705 Dose Level 3 (Treatment C) received a single oral dose of 2 x 100 mg T-705a capsules taken with 240 mL of water within 60 seconds.</p> <p>Subjects randomized to T-705 Dose Level 4 (Treatment D) received a single oral dose of 4 x 100 mg T-705a capsules taken with 240 mL of water within 60 seconds.</p>
14. Comparator, dosage, posology, strength	The reference product was matching placebo T-705a 30 mg capsule (#4, Batch No. 30011106) and matching placebo T-705a 100 mg capsule (#1, Batch No. 24211006).
15. Concomitant therapy	No concomitant medication or therapies, prescription or OTC, were to be administered during the study unless they were prescribed by the Investigator for treatment of specific clinical events. Any concomitant medication or therapies were recorded on the case report form (CRF). If drug therapy was required, a decision to continue or discontinue the subject was made, based on the time the medication was administered and its pharmacology and PK.
16. Efficacy Endpoints	<p>Pharmacokinetics: The PK sampling for plasma T-705 and its metabolite (T-705M1) was performed at the following time points: Predose (0 hour) and 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 36, and 48 hours postdose. The PK parameters AUC_{0-t}, AUC_{inf}, AUCR, C_{max}, T_{max}, CL/F (T-705 only), V_d/F (T-705 only), K_{el}, t_{1/2}, AUMC_{inf}, and MRT_{oral} were calculated from the overall (48 hours) plasma concentration-versus-time profiles by noncompartmental methods using WinNonlin® Pro Version 5.01 and SAS® Version 8.2. Additionally, the In-transformed PK parameters C_{max}, AUC_{0-t}, and AUC_{inf} were presented for T-705 and T-705M1. Parameters A_{et-t'}, A_{e0-48}, R_e, R_{max}, T_{max} (urine), and CL_r were calculated for T-705 and T-705M1 from the urine data using SAS® Version 8.2. In addition, % of Dose Excreted in urine was calculated for T-705 following each T-705 dose. Moreover, % of Dose Excreted was calculated for the T-705M1 following each T-705 dose based on its molecular weight.</p>
17. Safety Endpoints	Safety was determined by evaluating adverse events (AEs), including clinical laboratory values (serum chemistry, hematology, and urinalysis), vital sign measurements, electrocardiograms (ECGs), physical examination findings, skin and nail discoloration

	assessment/photograph, and semen analysis.
18. Statistical methods	<p>Pharmacokinetics: Plasma and urine concentrations and PK parameters of T-705 and T-705M1 were summarized by analyte and dose using descriptive statistics (sample size [N], arithmetic means, standard deviations [SD], standard error of the mean [SEM], coefficients of variation [CV%], minimum, maximum, and median). In addition, geometric means were calculated for AUC_{0-t}, AUC_{inf}, and C_{max}.</p> <p>Dose proportionality was evaluated from the single-dose data for T-705 using a linear regression model. As a first step, the linear relationship between the ln-transformed PK parameters AUC_{inf} and C_{max} and the ln-transformed dose was verified by including the quadratic effect in the model. A linear relationship was to be concluded if the quadratic term was not statistically significant at the 0.05 probability level. As a second step, the model was used to calculate the slope and the 95% confidence intervals (CI) for the slope of the ln-transformed PK parameters AUC_{inf} and C_{max}. Dose proportionality was to be assumed if the 95% included the value of 1.</p> <p>Safety: Frequency of AEs was summarized by using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA®) Version 9.1 preferred terms and system organ classes. All other quantitative safety measurements were tabulated and summarized (with descriptive statistics) for all subjects at each time point and as a change from baseline. Placebo subjects were pooled as a treatment group.</p>
19. Demographics of the studied population (gender, age, race as well)	<p>Of the 32 subjects participating in the study, 1 was female and 31 were male. Regarding race, 28 subjects were Caucasian and 4 were Black. The mean ± SD age for all subjects was 24.4 ± 5.6 years (range 19 - 38 years), the mean ± SD weight was 80.2 ± 11.1 kg (range 58.5 - 100.2 kg), the mean ± SD height was 178.8 ± 6.5 cm (range 163.0 - 188.0 cm), and the mean ± SD BMI was 25.0 ± 2.8 kg/m² (range 20.7 - 29.7 kg/m²).</p>

<p>20. Efficacy Results</p>	<p>Pharmacokinetic Results: The arithmetic mean and the SD of plasma and urine T-705 PK parameters following oral administration of 30 through 400 mg doses are presented in the following table.</p> <p style="text-align: center;">Summary of Plasma and Urine T-705 Pharmacokinetic Parameters Following 30 Through 400 mg T-705 Doses</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">Pharmacokinetic Parameters</th> <th style="text-align: center;">Dose Group 1 30 mg T-705 Mean ± SD (N)</th> <th style="text-align: center;">Dose Group 2 90 mg T-705 Mean ± SD (N)</th> <th style="text-align: center;">Dose Group 3 200 mg T-705 Mean ± SD (N)</th> <th style="text-align: center;">Dose Group 4 400 mg T-705 Mean ± SD (N)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max}# (µg/mL)</td> <td style="text-align: center;">0.884 (15.4) (5)</td> <td style="text-align: center;">2.72 (30.5) (5)</td> <td style="text-align: center;">6.15 (14.8) (5)</td> <td style="text-align: center;">12.2 (20.4) (5)</td> </tr> <tr> <td>T_{max}# (hr)</td> <td style="text-align: center;">0.75 (0.50, 0.75) (5)</td> <td style="text-align: center;">0.63 (0.50, 1.00) (5)</td> <td style="text-align: center;">0.75 (0.50, 1.00) (5)</td> <td style="text-align: center;">0.62 (0.50, 1.00) (5)</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-t}## (µg·hr/mL)</td> <td style="text-align: center;">1.49 (18.57) (5)</td> <td style="text-align: center;">5.85 (53.39) (5)</td> <td style="text-align: center;">12.94 (29.09) (5)</td> <td style="text-align: center;">26.68 (18.22) (5)</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-∞}## (µg·hr/mL)</td> <td style="text-align: center;">1.55 (17.09) (5)</td> <td style="text-align: center;">5.93 (54.21) (5)</td> <td style="text-align: center;">12.99 (29.15) (5)</td> <td style="text-align: center;">26.74 (18.22) (5)</td> </tr> <tr> <td>t_{1/2} (hr)</td> <td style="text-align: center;">1.04 ± 0.08 (5)</td> <td style="text-align: center;">1.27 ± 0.47 (5)</td> <td style="text-align: center;">1.20 ± 0.18 (5)</td> <td style="text-align: center;">1.35 ± 0.07 (5)</td> </tr> <tr> <td>K_{el} (1/hr)</td> <td style="text-align: center;">0.57 ± 0.05 (5)</td> <td style="text-align: center;">0.59 ± 0.15 (5)</td> <td style="text-align: center;">0.59 ± 0.08 (5)</td> <td style="text-align: center;">0.51 ± 0.03 (5)</td> </tr> <tr> <td>AUC_R</td> <td style="text-align: center;">0.96 ± 0.02 (5)</td> <td style="text-align: center;">0.99 ± 0.01 (5)</td> <td style="text-align: center;">1.00 ± 0.00 (5)</td> <td style="text-align: center;">1.00 ± 0.00 (5)</td> </tr> <tr> <td>AUMC_{inf} (µg·hr²/mL)</td> <td style="text-align: center;">2.81 ± 0.71 (5)</td> <td style="text-align: center;">15.29 ± 14.44 (5)</td> <td style="text-align: center;">28.08 ± 13.60 (5)</td> <td style="text-align: center;">59.54 ± 10.90 (5)</td> </tr> <tr> <td>MRT_{total} (hr)</td> <td style="text-align: center;">1.76 ± 0.19 (5)</td> <td style="text-align: center;">2.10 ± 0.61 (5)</td> <td style="text-align: center;">2.02 ± 0.34 (5)</td> <td style="text-align: center;">2.20 ± 0.19 (5)</td> </tr> <tr> <td>CL/F (L/hr)</td> <td style="text-align: center;">19.61 ± 3.64 (5)</td> <td style="text-align: center;">15.12 ± 5.12 (5)</td> <td style="text-align: center;">15.82 ± 3.81 (5)</td> <td style="text-align: center;">15.19 ± 3.05 (5)</td> </tr> <tr> <td>Vol/F (L)</td> <td style="text-align: center;">29.25 ± 4.42 (5)</td> <td style="text-align: center;">25.85 ± 3.40 (5)</td> <td style="text-align: center;">26.71 ± 3.67 (5)</td> <td style="text-align: center;">29.55 ± 5.55 (5)</td> </tr> <tr> <td>Ae_{0-∞} (µg)</td> <td style="text-align: center;">0.00 ± 0.00 (5)</td> <td style="text-align: center;">77.41 ± 61.07 § (5)</td> <td style="text-align: center;">270.66 ± 148.35 (5)</td> <td style="text-align: center;">739.59 ± 425.98 (5)</td> </tr> <tr> <td>R_{max} (mL/hr)</td> <td style="text-align: center;">0.00 ± 0.00 (5)</td> <td style="text-align: center;">23.28 ± 20.31 § (5)</td> <td style="text-align: center;">65.63 ± 29.00 (5)</td> <td style="text-align: center;">189.24 ± 116.07 (5)</td> </tr> <tr> <td>T_{max} (Urine) (hr)</td> <td style="text-align: center;">N.A. (2) (5)</td> <td style="text-align: center;">1.80 ± 1.10 § (5)</td> <td style="text-align: center;">2.00 ± 1.10 (5)</td> <td style="text-align: center;">1.33 ± 0.82 (5)</td> </tr> <tr> <td>CL_r (mL/hr)</td> <td style="text-align: center;">0.00 ± 0.00 (5)</td> <td style="text-align: center;">13.65 ± 12.81 § (5)</td> <td style="text-align: center;">19.26 ± 6.55 (5)</td> <td style="text-align: center;">27.97 ± 16.48 (5)</td> </tr> <tr> <td>% Dose Excreted</td> <td style="text-align: center;">0.00 ± 0.00 (5)</td> <td style="text-align: center;">0.09 ± 0.07 § (5)</td> <td style="text-align: center;">0.14 ± 0.07 (5)</td> <td style="text-align: center;">0.18 ± 0.11 (5)</td> </tr> </tbody> </table> <p># T_{max} is presented as Median (Min, Max) ## C_{max}, AUC_{0-t}, and AUC_{0-∞} are presented as Geo. Mean (CV) § An unknown amount of urine was lost in error for subjects 10 - 15 during Hours 12 - 24 and urine collection intervals. ¶ Not Available Source: Tables 14.2.1.2.1, Through 14.2.1.2.4 and 14.2.3.2 Through 14.2.3.5</p>	Pharmacokinetic Parameters	Dose Group 1 30 mg T-705 Mean ± SD (N)	Dose Group 2 90 mg T-705 Mean ± SD (N)	Dose Group 3 200 mg T-705 Mean ± SD (N)	Dose Group 4 400 mg T-705 Mean ± SD (N)	C _{max} # (µg/mL)	0.884 (15.4) (5)	2.72 (30.5) (5)	6.15 (14.8) (5)	12.2 (20.4) (5)	T _{max} # (hr)	0.75 (0.50, 0.75) (5)	0.63 (0.50, 1.00) (5)	0.75 (0.50, 1.00) (5)	0.62 (0.50, 1.00) (5)	AUC _{0-t} ## (µg·hr/mL)	1.49 (18.57) (5)	5.85 (53.39) (5)	12.94 (29.09) (5)	26.68 (18.22) (5)	AUC _{0-∞} ## (µg·hr/mL)	1.55 (17.09) (5)	5.93 (54.21) (5)	12.99 (29.15) (5)	26.74 (18.22) (5)	t _{1/2} (hr)	1.04 ± 0.08 (5)	1.27 ± 0.47 (5)	1.20 ± 0.18 (5)	1.35 ± 0.07 (5)	K _{el} (1/hr)	0.57 ± 0.05 (5)	0.59 ± 0.15 (5)	0.59 ± 0.08 (5)	0.51 ± 0.03 (5)	AUC _R	0.96 ± 0.02 (5)	0.99 ± 0.01 (5)	1.00 ± 0.00 (5)	1.00 ± 0.00 (5)	AUMC _{inf} (µg·hr ² /mL)	2.81 ± 0.71 (5)	15.29 ± 14.44 (5)	28.08 ± 13.60 (5)	59.54 ± 10.90 (5)	MRT _{total} (hr)	1.76 ± 0.19 (5)	2.10 ± 0.61 (5)	2.02 ± 0.34 (5)	2.20 ± 0.19 (5)	CL/F (L/hr)	19.61 ± 3.64 (5)	15.12 ± 5.12 (5)	15.82 ± 3.81 (5)	15.19 ± 3.05 (5)	Vol/F (L)	29.25 ± 4.42 (5)	25.85 ± 3.40 (5)	26.71 ± 3.67 (5)	29.55 ± 5.55 (5)	Ae _{0-∞} (µg)	0.00 ± 0.00 (5)	77.41 ± 61.07 § (5)	270.66 ± 148.35 (5)	739.59 ± 425.98 (5)	R _{max} (mL/hr)	0.00 ± 0.00 (5)	23.28 ± 20.31 § (5)	65.63 ± 29.00 (5)	189.24 ± 116.07 (5)	T _{max} (Urine) (hr)	N.A. (2) (5)	1.80 ± 1.10 § (5)	2.00 ± 1.10 (5)	1.33 ± 0.82 (5)	CL _r (mL/hr)	0.00 ± 0.00 (5)	13.65 ± 12.81 § (5)	19.26 ± 6.55 (5)	27.97 ± 16.48 (5)	% Dose Excreted	0.00 ± 0.00 (5)	0.09 ± 0.07 § (5)	0.14 ± 0.07 (5)	0.18 ± 0.11 (5)
Pharmacokinetic Parameters	Dose Group 1 30 mg T-705 Mean ± SD (N)	Dose Group 2 90 mg T-705 Mean ± SD (N)	Dose Group 3 200 mg T-705 Mean ± SD (N)	Dose Group 4 400 mg T-705 Mean ± SD (N)																																																																																		
C _{max} # (µg/mL)	0.884 (15.4) (5)	2.72 (30.5) (5)	6.15 (14.8) (5)	12.2 (20.4) (5)																																																																																		
T _{max} # (hr)	0.75 (0.50, 0.75) (5)	0.63 (0.50, 1.00) (5)	0.75 (0.50, 1.00) (5)	0.62 (0.50, 1.00) (5)																																																																																		
AUC _{0-t} ## (µg·hr/mL)	1.49 (18.57) (5)	5.85 (53.39) (5)	12.94 (29.09) (5)	26.68 (18.22) (5)																																																																																		
AUC _{0-∞} ## (µg·hr/mL)	1.55 (17.09) (5)	5.93 (54.21) (5)	12.99 (29.15) (5)	26.74 (18.22) (5)																																																																																		
t _{1/2} (hr)	1.04 ± 0.08 (5)	1.27 ± 0.47 (5)	1.20 ± 0.18 (5)	1.35 ± 0.07 (5)																																																																																		
K _{el} (1/hr)	0.57 ± 0.05 (5)	0.59 ± 0.15 (5)	0.59 ± 0.08 (5)	0.51 ± 0.03 (5)																																																																																		
AUC _R	0.96 ± 0.02 (5)	0.99 ± 0.01 (5)	1.00 ± 0.00 (5)	1.00 ± 0.00 (5)																																																																																		
AUMC _{inf} (µg·hr ² /mL)	2.81 ± 0.71 (5)	15.29 ± 14.44 (5)	28.08 ± 13.60 (5)	59.54 ± 10.90 (5)																																																																																		
MRT _{total} (hr)	1.76 ± 0.19 (5)	2.10 ± 0.61 (5)	2.02 ± 0.34 (5)	2.20 ± 0.19 (5)																																																																																		
CL/F (L/hr)	19.61 ± 3.64 (5)	15.12 ± 5.12 (5)	15.82 ± 3.81 (5)	15.19 ± 3.05 (5)																																																																																		
Vol/F (L)	29.25 ± 4.42 (5)	25.85 ± 3.40 (5)	26.71 ± 3.67 (5)	29.55 ± 5.55 (5)																																																																																		
Ae _{0-∞} (µg)	0.00 ± 0.00 (5)	77.41 ± 61.07 § (5)	270.66 ± 148.35 (5)	739.59 ± 425.98 (5)																																																																																		
R _{max} (mL/hr)	0.00 ± 0.00 (5)	23.28 ± 20.31 § (5)	65.63 ± 29.00 (5)	189.24 ± 116.07 (5)																																																																																		
T _{max} (Urine) (hr)	N.A. (2) (5)	1.80 ± 1.10 § (5)	2.00 ± 1.10 (5)	1.33 ± 0.82 (5)																																																																																		
CL _r (mL/hr)	0.00 ± 0.00 (5)	13.65 ± 12.81 § (5)	19.26 ± 6.55 (5)	27.97 ± 16.48 (5)																																																																																		
% Dose Excreted	0.00 ± 0.00 (5)	0.09 ± 0.07 § (5)	0.14 ± 0.07 (5)	0.18 ± 0.11 (5)																																																																																		
<p>21. Safety Results</p>	<p>No serious adverse events (SAEs) were reported and no subjects were discontinued by the Investigator due to AEs in this study. A total of 64 treatment-emergent AEs were reported by 20 (63%) of the subjects in this study. AE incidence was highest following 200 and 400 mg T-705 administration. However, AE incidence did not necessarily follow a rising dose pattern. AEs in this study were generally mild in severity and considered remotely related or unrelated to study drug. Headache, fatigue, and pharyngolaryngeal pain were the AEs reported by the greatest number of subjects in this study. Overall, no treatment- or dose-related trends were observed regarding clinical laboratory, vital signs, physical examinations, ECGs, skin and nail discoloration assessments, or semen analysis.</p> <p>Analysis of Adverse Events</p> <p>Headache was the most commonly reported AE, reported a total of 9 times by 7 (22%) subjects, with 2 subjects each following the 30 and 90 mg doses, and 1 subject each following the 200 and 400 mg and placebo doses. During the initial 6 days, headache was reported 7 times by 6 subjects (19%). Of the total 9 headache episodes, 1 was moderate in severity (following the 90 mg dose) and 8 were mild. The Investigator considered 2 headache episodes (following the 200 and 400 mg doses) to be possibly related to study drug, and the remaining 7 episodes to be either remotely related or</p>																																																																																					

	<p>unrelated to study drug. Subject 13 received Excedrin[®] Migraine for headache therapy following the 90 mg dose.</p> <p>Mild fatigue was reported a total of 4 times by 4 (13%) subjects, with 2 subjects following placebo, and 1 subject each following the 30 and 200 mg doses. All fatigue episodes were reported within the initial 6 days of the study. The Investigator considered a fatigue episode following placebo to be possibly related to study drug and the remaining 3 episodes to be remotely related or unrelated to study drug. All fatigue episodes resolved without concomitant therapy.</p> <p>Pharyngolaryngeal pain was reported a total of 6 times by 4 (13%) subjects, with 1 subject each following the 30, 90, and 400 mg, and placebo doses. During the initial 6 days, pharyngolaryngeal pain was reported a total of 3 times by 3 (9%) subjects. Of the 6 pharyngolaryngeal pain episodes, 1 was moderate in severity (following the 90 mg dose) and 5 were mild. The Investigator considered all 6 episodes to be unrelated to study drug. Subject 13 received penicillin, SudoGest[®], loratadine, and Levaquin[®] for pharyngolaryngeal pain.</p> <p>All remaining treatment-emergent AEs were reported by 3 or fewer subjects each ($\leq 9\%$) and were considered to be either remotely related or unrelated to study drug. Subject 20 (a 34-year-old male) vomited approximately 4 and 6 hours following the 200 mg dose. Noting that the vomiting occurred immediately after venipuncture and was not experienced by other subjects in the dose group, the Investigator considered the AE to be unrelated to study drug. Each episode of vomiting was also preceded briefly by the AE of nausea and lasted for 1 minute. The subject received a cool cloth for the AE of vomiting.</p>
22. Conclusions	<p>T-705 was characterized by rapid absorption and elimination with median time to reach C_{max} (T_{max}) less than 1 hour and a mean terminal half-life of approximately 1 hour.</p> <ul style="list-style-type: none"> • The increases in T-705 exposure within the 30 through 400 mg T-705 dose range investigated were dose proportional. • Mean apparent terminal elimination half-life in plasma ranging from 1.04 to 1.35 hours, total body clearance ranging from 15.19 to 19.61 L/hr, and apparent volume of distribution ranging from 26.71 to 29.55 L were comparable following the T-705 doses. • The results indicated that renal excretion did not play a major role in the elimination of parent T-705. • T-705 was metabolized to T-705M1, reaching mean plasma peak concentrations that were as high as 55.3% of T-705, and AUC values that were as high as 91.1% of the parent. • T-705M1 exhibited a similar PK profile to that of the parent. • Unlike for the parent compound, renal excretion played a significant role in elimination of the T-705M1 metabolite. • Single oral doses of T-705 up 400 mg appeared to be generally safe and well tolerated by the healthy male subjects and the female subject in this study.

Applicant (Marketing Authorization holder)

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



Министр охорони здоров'я України
Регулятор 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, кодовий номер клінічного випробування	T705aUS101 Дослідження фази I, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, дослідження зростаючої одноразової пероральної дози для оцінки безпеки, переносимості та фармакокінетики T-705a у здорових добровольців
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I,
7. Період проведення клінічного випробування	MDS Pharma Services 621 Rose Street Lincoln, Nebraska 68502 3 08 березня 2007 року по 19 травня 2007 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	32

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою цього дослідження була оцінка безпеки та переносимості T-705 у вигляді одноразової пероральної дози у когортному режимі підвищення дози у здорових добровольців чоловічої та жіночої статі. Вторинною метою цього дослідження було отримання інформації про фармакокінетику перорально введеного T-705.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, висхідне дослідження одноразової дози
12. Основні критерії включення	Всі суб'єкти, які брали участь у цьому дослідженні та оцінювались дослідником, повинні бути здоровими добровольцями, які відповідають всім критеріям включенню та не відповідають жодному з критеріїв виключення і були схвалені дослідником.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Тестовий продукт, доза, тривалість, спосіб введення та номер партії: Досліджуваними препаратами були капсула T-705a 30 мг (партія № 29911106) та капсула T-705a 100 мг (партія № 24111106). Суб'єкти, рандомізовані на рівень дози 1 T-705 (лікування А), отримували разову пероральну дозу 1 x 30 мг капсули T-705a, яку приймали з 240 мл води протягом 60 секунд. Суб'єкти, рандомізовані на рівень 2 дози T-705 (лікування В), отримували разову пероральну дозу 3 x 30 мг капсули T-705a, які приймали з 240 мл води протягом 60 секунд. Суб'єкти, рандомізовані на рівень 3 дози T-705 (лікування С), отримували разову пероральну дозу 2 капсули T-705a по 100 мг, разом з 240 мл води протягом 60 секунд. Суб'єкти, рандомізовані на рівень 4 дози T-705 (лікування D), отримували разову пероральну дозу 4 x 100 мг капсул T-705a, разом з 240 мл води протягом 60 секунд.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Референтний продукт відповідав плацебо T-705a 30 мг капсули (№4, партія № 30011106) та плацебо T-705a капсули 100 мг (№ 1, партія № 24211006).
15. Супутня терапія	Під час дослідження не застосовувалось супутніх лікарських засобів, що відпускаються за рецептом або без рецепту, чи терапії, якщо вони не призначені дослідником для лікування конкретних клінічних випадків. Будь-які супутні лікарські препарати або терапія реєструвались у формі звіту про випадок захворювання (CRF). Якщо потрібна була медикаментозна терапія, приймали рішення продовжувати або припинити участь добровольця в дослідженні, виходячи з часу введення ліків та їх фармакології та фармакокінетики.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Фармакокінетика: Фармакокінетичні показники T-705 та його метаболіту (T-705M1) у плазмі крові фіксувались в такі часові проміжки: предоза (0 год) та 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 36 та 48 годин після введення. Параметри PK AUC_{0-t}, AUC_{inf}, $AUCR$, C_{max}, T_{max}, CL/F (тільки для T-705), Vd/F (лише T-705), Kel, $t_{1/2}$, $AUMC_{inf}$ та MRT_{total}, профілі концентрації в плазмі крові були розраховані виходячи із загальної суми годин (48 годин) в залежності часових проміжків за допомогою некомпартментального методу із використанням WinNonlin® Pro версії 5.01 та SAS® версії 8.2. Крім того, Ін-трансформовані параметри ФК, C_{max}, AUC_{0-t} та AUC_{inf} були представлені для T-705 та T-705M1. Параметри Ae_{0-t}, Ae_{0-48}, Re, R_{max}, T_{max} (сеча) та CLr були розраховані для T-705 та T-705M1 за даними загального аналізу сечі за допомогою SAS® Версії 8.2. Крім того, розраховували % дози T-705, що виділяється із сечею, після кожного прийому T-705. Більше того, розраховували % виведеної дози T-705M1 після кожного прийому дози T-705 на основі його молекулярної маси.</p>

17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпека визначалася шляхом оцінки побічних явищ (ПЯ), включаючи клінічні лабораторні показники (біохімічний аналіз крові, загальний аналіз крові та аналіз сечі), вимірювання показників життєво важливих функцій, електрокардіограми (ЕКГ), результатів фізикального обстеження, оцінка/фотодокументація змін кольору шкіри та аналізу сперми.</p>
18. Статистичні методи	<p>Фармакокінетика: Концентрації Т-705 та Т-705М1 в плазмі крові та сечі їх фармакокінетичні параметри були зведені за допомогою аналізу з використанням описової статистики (розмір вибірки [N], середні арифметичні, стандартні відхилення [SD], стандартна похибка середнього значення [SEM], коефіцієнти варіації [CV%], мінімум, максимум та медіана). Крім того, були розраховані геометричні середні значення для AUC_{0-t}, AUC_{inf} та C_{max}.</p> <p>Пропорційність дози оцінювали за даними одноразової дози для Т-705, використовуючи модель лінійної регресії. На першому кроці було перевірено лінійне співвідношення між \ln-трансформованими параметрами ФК AUC_{inf} та \ln-трансформованою C_{max} і дози були перевірені шляхом включення квадратичного ефекту в модель. Лінійна залежність повинна бути припинена, якщо квадратичний доданок не є статистично значущим на рівні ймовірності 0,05. Як другий крок, модель була використана для розрахунку відхилення та 95% довірчих інтервалів (CI) відхилення \ln-трансформованих параметрів ФК AUC_{inf} та C_{max}. Пропорційність дози повинна бути розрахована, якщо 95% включали значення 1.</p> <p>Безпека: Частота ПЯ була узагальнена за допомогою Медичного словника з регуляторної діяльності (MedDRA®) Версії 9.1, кращі терміни та класи органів та систем. Усі інші кількісні вимірювання безпеки були зведені в таблиці та узагальнені (за описовою статистикою) для всіх суб'єктів у кожен момент часу та всі зміни відмінні від базового рівня. Суб'єкти плацебо були об'єднані в групу лікування.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>З 32 осіб, які брали участь у дослідженні, 1 була жінка та 31 чоловік. Що стосується раси, 28 піддослідних були кавказької національності та 4 – афро-американської раси. Середній \pm вік SD для всіх піддослідних становив $24,4 \pm 5,6$ року (діапазон 19 - 38 років), середня \pm вага SD була $80,2 \pm 11,1$ кг (діапазон 58,5 - 100,2 кг), середній \pm зріст SD становив $178,8 \pm 6,5$ см (діапазон 163,0 - 188,0 см), а середнє значення ІМТ \pm SD становило $25,0 \pm 2,8$ кг / м² (діапазон 20,7 - 29,7 кг / м²).</p>

20. Результати ефективності

Pharmacokinetic Results: The arithmetic mean and the SD of plasma and urine T-705 PK parameters following oral administration of 30 through 400 mg doses are presented in the following table.

Summary of Plasma and Urine T-705 Pharmacokinetic Parameters Following 30 Through 400 mg T-705 Doses

Pharmacokinetic Parameters	Dose Group 1 30 mg T-705 Mean ± SD (N)	Dose Group 2 90 mg T-705 Mean ± SD (N)	Dose Group 3 200 mg T-705 Mean ± SD (N)	Dose Group 4 400 mg T-705 Mean ± SD (N)
C _{max} (µg/mL)	0.884 (15.4) (6)	2.72 (30.5) (6)	5.19 (14.8) (6)	12.2 (20.4) (6)
T _{max} (hr)	0.75 (0.50, 0.75) (6)	0.63 (0.50, 1.00) (6)	0.75 (0.50, 1.00) (6)	0.62 (0.50, 1.00) (6)
AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	1.49 (18.57) (6)	5.86 (53.39) (6)	12.94 (29.09) (6)	26.68 (18.22) (6)
AUC _{0-t} (µg·hr/mL)	1.55 (17.09) (6)	5.93 (54.21) (6)	12.99 (29.16) (6)	26.74 (18.22) (6)
t _{1/2} (hr)	1.04 ± 0.08 (6)	1.27 ± 0.47 (6)	1.20 ± 0.18 (6)	1.35 ± 0.07 (6)
K _{el} (1/hr)	0.67 ± 0.05 (6)	0.59 ± 0.15 (6)	0.59 ± 0.08 (6)	0.51 ± 0.03 (6)
AUCR	0.96 ± 0.02 (6)	0.99 ± 0.01 (6)	1.00 ± 0.00 (6)	1.00 ± 0.00 (6)
AUMC _{inf} (µg ² /hr/mL)	2.81 ± 0.71 (6)	15.29 ± 14.44 (6)	28.08 ± 13.60 (6)	59.54 ± 10.90 (6)
MRT _{total} (hr)	1.76 ± 0.19 (6)	2.10 ± 0.61 (6)	2.02 ± 0.34 (6)	2.20 ± 0.19 (6)
CLF (L/hr)	19.61 ± 3.64 (6)	16.12 ± 5.12 (6)	16.82 ± 3.81 (6)	16.19 ± 3.05 (6)
Vd/F (L)	29.25 ± 4.42 (6)	26.85 ± 3.40 (6)	26.71 ± 3.67 (6)	29.55 ± 5.55 (6)
Ae ₀₋₄₈ (µg)	0.00 ± 0.00 (6)	77.41 ± 61.07 \$ (6)	270.66 ± 146.38 (6)	739.69 ± 426.98 (6)
R _{max} (mL/hr)	0.00 ± 0.00 (6)	23.28 ± 20.31 \$ (6)	65.63 ± 29.00 (6)	189.24 ± 116.07 (6)
T _{max} (Urine) (hr)	N.A. (6)	1.80 ± 1.10 \$ (6)	2.00 ± 1.10 (6)	1.33 ± 0.82 (6)
CL _r (mL/hr)	0.00 ± 0.00 (6)	13.66 ± 12.81 \$ (6)	19.28 ± 6.55 (6)	27.97 ± 16.48 (6)
% Dose Excreted	0.00 ± 0.00 (6)	0.09 ± 0.07 \$ (6)	0.14 ± 0.07 (6)	0.18 ± 0.11 (6)

T_{max} is presented as Median (Min, Max)
 ## C_{max}, AUC_{0-∞}, and AUC_{0-t} are presented as Geo. Mean (CV)
 \$ An unknown amount of urine was lost in error for subjects 10 - 15 during Hours 12 - 24 and urine collection intervals.
 (6) Not Available
 Source: Tables 14.2.1.2.1 Through 14.2.1.2.4 and 14.2.3.2 Through 14.2.3.5

21. Результати безпеки

В рамках цього дослідження не було жодних повідомлень про серйозні небажані явища та не було жодних випадків виключення лікарем-дослідником учасника з дослідження у зв'язку з небажаним явищем. Загалом було повідомлено про 64 небажані явища, які виникли на фоні лікування у 20 (63%) учасників цього дослідження. Частота небажаних явищ була найвищою при застосуванні препарату T-705 у дозах 200 мг та 400 мг. Тим не менше, частота виникнення небажаних явищ не обов'язково залежить від зростання дозування препарату. Небажані явища в рамках цього дослідження, як правило, були легкого ступеня важкості та вважалися такими, що пов'язані віддалено або не пов'язані з застосуванням досліджуваного препарату. Небажаними явищами, про які було повідомлено найбільшою кількістю учасників цього дослідження, були головний біль, підвищена втомлюваність та біль у горлі та гортані. Загалом не спостерігалось жодних тенденцій, пов'язаних із лікуванням або дозуванням, стосовно результатів клінічних лабораторних аналізів, основних показників життєдіяльності, даних фізикального обстеження, ЕКГ, зміни кольору шкіри та нігтів або результатів аналізу сперми.

Аналіз небажаних явищ

Найбільш часто серед небажаних явищ повідомлялося про головний біль, зокрема про це небажане явище загалом було повідомлено 9 разів у 7 (22%) учасників дослідження, серед яких по 2 учасники отримували препарат у дозах 30 мг та 90 мг і по 1 учаснику отримували препарат у дозах 200 мг та 400 мг і плацебо. Впродовж перших 6 днів про головний біль було

	<p>повідомлено 7 разів серед 6 (19%) учасників дослідження. Серед загалом 9 епізодів головного болю 1 випадок був середнього ступеня важкості (після прийому препарату в дозі 90 мг) та 8 випадків – легкого ступеня. На думку лікаря-дослідника 2 епізоди головного болю (після прийому препарату в дозах 200 мг та 400 мг) можливо були пов'язані із застосуванням досліджуваного препарату, а решта 7 епізодів були або віддалено пов'язаними, або не пов'язаними із застосуванням досліджуваного препарату. Учасник дослідження під номером 13 отримувал лікарський засіб Ексердин Мігрень для лікування головного болю, що виник на фоні застосування препарату в дозі 90 мг.</p> <p>Про підвищену втомлюваність легкого ступеня загалом повідомлялося 4 рази 4 (13%) учасниками дослідження, серед яких 2 учасники отримували плацебо та по 1 учаснику отримували препарат у дозах 30 мг та 200 мг. Про всі епізоди підвищеної втомлюваності повідомлялося впродовж перших 6 днів дослідження. На думку лікаря-дослідника один епізод підвищеної втомлюваності (на фоні прийому плацебо) можливо був пов'язаний із застосуванням досліджуваного препарату, а решта 3 епізоди були або віддалено пов'язаними, або не пов'язаними із застосуванням досліджуваного препарату. Усі епізоди підвищеної втомлюваності минули без застосування будь-якої супутньої терапії.</p> <p>Про біль у горлі та гортані загалом повідомлялося 6 разів 4 (13%) учасниками дослідження, серед яких по 1 учаснику отримували препарат у дозах 30 мг, 90 мг та 400 мг і плацебо. Впродовж перших 6 днів про біль у горлі та гортані загалом повідомлялося 3 рази 3 (9%) учасниками дослідження. Серед 6 епізодів болю в горлі та гортані 1 випадок був середнього ступеня важкості (після прийому препарату в дозі 90 мг) та 5 випадків – легкого ступеня. На думку лікаря-дослідника всі 6 епізодів не були пов'язаними із застосуванням досліджуваного препарату. Учасник дослідження під номером 13 з приводу болю в горлі та гортані отримувал пеніцилін, лікарський засіб СудоГест[®], лоратадин та лікарський засіб Леваквін[®].</p> <p>Що стосується решти небажаних явищ на фоні лікування, то про кожне небажане явище було повідомлено 3 або менше учасниками дослідження ($\geq 9\%$) і вони вважалися або віддалено пов'язаними, або не пов'язаними із застосуванням досліджуваного препарату.</p> <p>В учасника дослідження під номером 20 (34-річний чоловік) відзначалось блювання через приблизно 4 та 6 годин після прийому препарату в дозі 200 мг. Враховуючи те, що блювання виникло відразу після венепункції та не відзначалось у інших учасників дослідження з цієї групи дозування, лікар-дослідник вирішив, що дане небажане явище не пов'язане із застосуванням досліджуваного препарату. Кожному епізоду блювання також на короткий час передувало небажане явище у вигляді нудоти, що тривала 1 хвилину. З приводу небажаного явища у вигляді блювання учаснику дослідження було накладено холодний компрес.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>T-705 характеризувався швидким поглинанням та елімінацією із середнім часом досягнення C_{max} (T_{max}) менше 1 години та середнім кінцевим періодом напіввиведення приблизно 1 годиною.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Збільшення часу експозиції T-705 у дослідженому діапазоні доз для T-705 від 30 до 400 мг було пропорційним дозі. • Середній періодом напіввиведення з плазми крові становив від 1,04 до 1,35 годин, загальний кліренс від 15,19 до 19,61 л/год та видимий

	<p>об'єм розподілу від 26,71 до 29,55 л були співвідносними після прийому дози Т-705.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Результати показали, що ниркова екскреція не відіграла великої ролі в елімінації Т-705. • Т-705 метаболізувався до Т-705М1, який досягав своїх середніх пікових концентрацій у плазмі крові, які були такі ж високі 55,3% як і в Т-705, а значення АUC досягало 91,1% від Т-705. • Т-705М1 демонстрував подібний ФК-профіль до Т-705. • На відміну від вихідної сполуки, ниркова екскреція відіграла значну роль у елімінації метаболіту Т-705М1. • Одноразові пероральні дози Т-705 до 400 мг виявились загалом безпечними та добре переносяться здоровими суб'єктами чоловічої та жіночої статей у цьому дослідженні.
--	---

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)

Перекладено з оригіналу



Варвара Федотівна
Курієвська І.В.

15.03.21

Doganon S

181

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

REPORT ON CLINICAL TRIAL

1. Name of the Medicinal Product (Marketing Authorization No., if any)	AVIGAN (Favipiravir) 200 mg tablets
2. Applicant	Dr Reddy's Laboratories Ltd 8-2-337, Road No. 3, Banjara Hills, Hyderabad, Telangana - 500 034, India
3. Manufacturer	TOYAMA FACTORY FUJIFILM TOYAMA CHEMICAL CO. LTD. 4-1, Shimo-Okui 2-Chome, Toyama-shi, Toyama, Japan
4. Performed studies	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no if no, provide reasons
1) type of the medicinal product registered or to be registered	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier)
5. Full name of clinical trials, code number of clinical trial	T705aUS102 A Phase I, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Ascending Single Oral Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Higher Doses of T-705a in Healthy Volunteers
6. Phase of clinical trial	Phase I,
7. Clinical trial was held	MDS Pharma Services 621 Rose Street Lincoln, Nebraska 68502 From 25 January 2008 to 08 March 2008
8. Countries where the clinical trial was held	USA
9. Number of subjects	16
10. Objective and secondary goals of the clinical trial	The primary objective of this study was to evaluate the safety and tolerability of higher doses of T-705a given as a single oral dose in a rising dose cohort regimen in healthy male and female volunteers. The secondary objective of this study was to gain information about the pharmacokinetics of orally administered T-705a.
11. Clinical trial design	Randomized, double-blind, placebo controlled, ascending single oral dose study
12. Main entry criteria	All subjects enrolled in this study were judged by the Investigator to be normal, healthy volunteers who met all inclusion and none of the exclusion criteria or were approved by the Investigator.
13. Studied drug, posology, strength	The test product was T-705a 100 mg capsule (Batch No. 241I1006). Subjects randomized to T-705a Dose Level 1 received a single oral dose of 6 x 100 mg T-705a capsules taken with 240 mL of water within approximately 60 seconds. Subjects randomized to T-705a Dose Level 2 received a single oral dose of 12 x 100 mg T-705a capsules taken with 240 mL of water within approximately 60 seconds.
14. Comparator, dosage, posology, strength	The reference product was matching placebo T-705a 100 mg capsule (Batch No. 242I1006).
15. Concomitant therapy	No concomitant medication or therapies, prescription or OTC, were to be administered during the study unless they were prescribed by the Investigator for treatment of specific clinical events. Any

12. Main entry criteria	All subjects enrolled in this study were judged by the Investigator to be normal, healthy volunteers who met all inclusion and none of the exclusion criteria or were approved by the Investigator.
13. Studied drug, posology, strength	The test product was T-705a 100 mg capsule (Batch No. 241I1006). Subjects randomized to T-705a Dose Level 1 received a single oral dose of 6 x 100 mg T-705a capsules taken with 240 mL of water within approximately 60 seconds. Subjects randomized to T-705a Dose Level 2 received a single oral dose of 12 x 100 mg T-705a capsules taken with 240 mL of water within approximately 60 seconds.
14. Comparator, dosage, posology, strength	The reference product was matching placebo T-705a 100 mg capsule (Batch No. 242I1006).
15. Concomitant therapy	No concomitant medication or therapies, prescription or OTC, were to be administered during the study unless they were prescribed by the Investigator for treatment of specific clinical events. Any concomitant medication or therapies were recorded on the case report form (CRF). If drug therapy was required, a decision to continue or discontinue the subject was made, based on the time the medication was administered and its pharmacology and PK.
16. Efficacy Endpoints	Pharmacokinetics: Plasma concentrations and PK parameter data from an earlier study (AA38570) are combined with the data from the current study (AA70786) and presented together in the tables and figures. Moreover C _{max} and AUC _{inf} data from the AA38570 study are combined with the C _{max} and AUC _{inf} data of the current study for the purpose of dose proportionality analysis. The PK sampling for plasma T-705 and its metabolite (T-705M1) was performed at the following time points: predose (0 hour) and 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 36, and 48 hours postdose. The PK parameters AUC _{0-t} , AUC _{inf} , AUCR, C _{max} , T _{max} , CL/F (T-705 only), V _d /F (T-705 only), K _{el} , t _{1/2} , AUMC _{inf} , and MRT _{oral} were calculated from the overall (48 hours) plasma concentration versus time profiles by noncompartmental methods using WinNonlin® Pro Version 5.01 and SAS® Version 8.2. Additionally, the ln-transformed PK parameters C _{max} , AUC _{0-t} , and AUC _{inf} were presented for T-705 and T-705M1. The urine sampling intervals for T-705 and its metabolite (T-705M1) were: prior to dosing, 0 - 2, 2 - 4, 4 - 6, 6 - 8, 8 - 12, 12 - 24, and 24 - 48 hours. Parameters Aet'-t'', Ae ₀₋₄₈ , Re, R _{max} , T _{max} (urine), and CL _r were calculated for T-705 and T-705M1 from the urine data using SAS® Version 8.2. In addition, % of unchanged drug excreted (% Dose Excreted) in urine was calculated for T-705 following each T-705a dose. Moreover, % of dose excreted in urine as T-705M1 was calculated following each T-705a dose based on the molecular weight of T-705M1.
17. Safety Endpoints	Safety was determined by evaluating adverse events (AEs), including clinical laboratory values (serum chemistry, hematology, and urinalysis), vital sign measurements, electrocardiograms (ECGs), physical examination findings, skin and nail discoloration assessment/photograph, and semen analysis.
18. Statistical methods	Pharmacokinetics: Plasma and urine concentrations and PK parameters of T-705 and T-705M1 were summarized by analyte and dose using descriptive statistics (sample size [N], arithmetic means, standard deviations [SD], standard error of the mean [SEM], coefficients of variation [CV%], minimum, maximum, and median). In addition, geometric means were calculated for C _{max} , AUC _{0-t} , and AUC _{inf} . Dose proportionality was evaluated from the single-dose data for T-705 (AA70786 and AA38570 studies) using a linear regression model for 1) 30 to 600 mg and 2) 30 to 1200 mg T-705a dose groups. As a first step, the linear relationship between the ln-transformed PK parameters C _{max} and AUC _{inf} and the ln-transformed dose was verified by including the cubic and the quadratic effect in the model. A linear relationship was concluded if the cubic and quadratic terms were not statistically significant at the 0.05 probability level. As a second step, the model was used to calculate the slope and the 95% confidence intervals (CI) for the slope of the ln-transformed PK parameters C _{max} and AUC _{inf} . Dose proportionality was to be concluded if the 95% CI included the value of 1. Safety: Frequency of AEs was summarized by using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA®) Version 9.1 preferred terms and system organ classes. All other quantitative safety

	measurements were tabulated and summarized (with descriptive statistics) for all subjects at each time point and as a change from baseline. Placebo subjects were pooled as a treatment group.																																																																																																																							
19. Demographics of the studied population (gender, age, race as well)	Of the 16 subjects participating in the study, 4 were female and 12 were male. Regarding race, 15 subjects were Caucasian and 1 was mixed race. The mean age for all subjects was 44.3 years (range 24 – 59 years), the mean weight was 79.8 kg (range 60.8 – 104.8 kg), the mean height was 175.3 cm (range 160.0 – 193.0 cm), and mean BMI was 25.9 kg/m ² (20.4 – 28.5 kg/m ²).																																																																																																																							
20. Efficacy Results	<p>The arithmetic mean and the SD of plasma and urine T-705 PK parameters following oral administration of 30 through 1200 mg T-705a doses are presented in the following table.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Pharmacokinetic Parameters</th> <th>30 mg T-705a Doses Mean ± SD (N)</th> <th>90 mg T-705a Doses Mean ± SD (N)</th> <th>200 mg T-705a Doses Mean ± SD (N)</th> <th>400 mg T-705a Doses Mean ± SD (N)</th> <th>600 mg T-705a Doses Mean ± SD (N)</th> <th>1200 mg T-705a Doses Mean ± SD (N)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max}## (µg/mL)</td> <td>0.884 (15.4) (6)</td> <td>2.72 (30.5) (6)</td> <td>6.19 (14.8) (6)</td> <td>12.2 (20.4) (6)</td> <td>20.6 (19.5) (6)</td> <td>40.3 (24.6) (6)</td> </tr> <tr> <td>T_{max}# (hr)</td> <td>0.75 (0.50, 0.75) (6)</td> <td>0.63 (0.50, 1.00) (6)</td> <td>0.75 (0.50, 1.00) (6)</td> <td>0.62 (0.50, 1.00) (6)</td> <td>0.75 (0.50, 1.00) (6)</td> <td>0.75 (0.50, 1.00) (6)</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-t##} (µg*hr/mL)</td> <td>1.49 (18.57) (6)</td> <td>5.86 (53.39) (6)</td> <td>12.94 (29.09) (6)</td> <td>26.68 (18.22) (6)</td> <td>45.15 (22.09) (6)</td> <td>129.39 (42.41) (6)</td> </tr> <tr> <td>AUC_{inf##} (µg*hr/mL)</td> <td>1.55 (17.09) (6)</td> <td>5.93 (54.21) (6)</td> <td>12.99 (29.16) (6)</td> <td>26.74 (18.22) (6)</td> <td>45.27 (22.19) (6)</td> <td>130.02 (42.13) (6)</td> </tr> <tr> <td>t_{1/2} (hr)</td> <td>1.04 ± 0.08 (6)</td> <td>1.27 ± 0.47 (6)</td> <td>1.20 ± 0.18 (6)</td> <td>1.35 ± 0.07 (6)</td> <td>1.31 ± 0.14 (6)</td> <td>1.84 ± 0.39 (6)</td> </tr> <tr> <td>K_{el} (1/hr)</td> <td>0.67 ± 0.05 (6)</td> <td>0.59 ± 0.15 (6)</td> <td>0.59 ± 0.08 (6)</td> <td>0.51 ± 0.03 (6)</td> <td>0.53 ± 0.05 (6)</td> <td>0.39 ± 0.07 (6)</td> </tr> <tr> <td>AUCR</td> <td>0.96 ± 0.02 (6)</td> <td>0.99 ± 0.01 (6)</td> <td>1.00 ± 0.00 (6)</td> <td>1.00 ± 0.00 (6)</td> <td>1.00 ± 0.00 (6)</td> <td>1.00 ± 0.00 (6)</td> </tr> <tr> <td>AUMC_{inf} (µg*hr*hr/mL)</td> <td>2.81 ± 0.71 (6)</td> <td>15.29 ± 14.44 (6)</td> <td>28.08 ± 13.60 (6)</td> <td>59.54 ± 10.90 (6)</td> <td>102.58 ± 31.17 (6)</td> <td>452.19 ± 321.79 (6)</td> </tr> <tr> <td>MRT_{total} (hr)</td> <td>1.76 ± 0.19 (6)</td> <td>2.10 ± 0.61 (6)</td> <td>2.02 ± 0.34 (6)</td> <td>2.20 ± 0.19 (6)</td> <td>2.19 ± 0.26 (6)</td> <td>3.05 ± 0.69 (6)</td> </tr> <tr> <td>CL/F (L/hr)</td> <td>19.61 ± 3.64 (6)</td> <td>16.12 ± 5.12 (6)</td> <td>15.82 ± 3.81 (6)</td> <td>15.19 ± 3.05 (6)</td> <td>13.57 ± 3.29 (6)</td> <td>9.65 ± 2.79 (6)</td> </tr> <tr> <td>V_d/F (L)</td> <td>29.25 ± 4.42 (6)</td> <td>26.85 ± 3.40 (6)</td> <td>26.71 ± 3.67 (6)</td> <td>29.55 ± 5.55 (6)</td> <td>25.35 ± 4.68 (6)</td> <td>24.41 ± 3.89 (6)</td> </tr> <tr> <td>Ae₀₋₄₈ (µg)</td> <td>0.00 ± 0.00 (6)</td> <td>77.41 ± 61.07 (6)</td> <td>270.66 ± 148.35 (6)</td> <td>739.69 ± 425.98 (6)</td> <td>1022.82 ± 393.87 (6)</td> <td>3180.46 ± 1639.13 (6)</td> </tr> <tr> <td>R_{max} (mL/hr)</td> <td>0.00 ± 0.00 (6)</td> <td>23.28 ± 20.31 (6)</td> <td>65.63 ± 29.00 (6)</td> <td>189.24 ± 116.07 (6)</td> <td>254.17 ± 144.66 (6)</td> <td>836.36 ± 608.86 (6)</td> </tr> <tr> <td>T_{max} (Urine) (hr)</td> <td>N.A. @ -</td> <td>1.80 ± 1.10 (5)</td> <td>2.00 ± 1.10 (6)</td> <td>1.33 ± 0.82 (6)</td> <td>1.33 ± 0.82 (6)</td> <td>1.67 ± 1.03 (6)</td> </tr> <tr> <td>CL_r (mL/hr)</td> <td>0.00 ± 0.00@@ (6)</td> <td>13.66 ± 12.81 (6)</td> <td>19.28 ± 6.55 (6)</td> <td>27.97 ± 16.48 (6)</td> <td>22.90 ± 9.62 (6)</td> <td>26.55 ± 18.11 (6)</td> </tr> <tr> <td>% Dose Excreted</td> <td>0.00 ± 0.00@@ (6)</td> <td>0.09 ± 0.07 (6)</td> <td>0.14 ± 0.07 (6)</td> <td>0.18 ± 0.11 (6)</td> <td>0.17 ± 0.07 (6)</td> <td>0.27 ± 0.14 (6)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Administration of increasing doses of T-705a resulted in proportional increases in rate and extent of exposure to T-705. T-705 was characterized by a rapid absorption and elimination. Median time to reach C_{max} was less than an hour and the t_{1/2} was approximately 1 to 2 hours. While mean V_d/F was relatively similar following T-705a dose up to the 1200 mg dose, mean t_{1/2} in plasma slightly increased and mean CL/F decreased following the 1200 mg T-705a doses compared to the lower doses. The fraction of dose excreted unchanged, as T-705 was less than 0.30%. Therefore, renal excretion was not considered a major mechanism for the elimination of unchanged T-705. The rate and extent of exposure to the T-705M1 followed that of the T-705. The geometric mean C_{max} and AUC_{inf} values of the metabolite were 50.0% to 55.3% and 81.8% to 91.1% of the parent following 30 to 400 mg T-705a doses, respectively, and 43.4% to 45.8% and 60.1% to 80.0% following the 600 to 1200 mg T-705a doses, respectively. Similar to the rapid absorption of the parent drug, metabolite formation was rapid with a median time to reach C_{max} (i.e. T_{max}) of 1 hour or less.</p>	Pharmacokinetic Parameters	30 mg T-705a Doses Mean ± SD (N)	90 mg T-705a Doses Mean ± SD (N)	200 mg T-705a Doses Mean ± SD (N)	400 mg T-705a Doses Mean ± SD (N)	600 mg T-705a Doses Mean ± SD (N)	1200 mg T-705a Doses Mean ± SD (N)	C _{max} ## (µg/mL)	0.884 (15.4) (6)	2.72 (30.5) (6)	6.19 (14.8) (6)	12.2 (20.4) (6)	20.6 (19.5) (6)	40.3 (24.6) (6)	T _{max} # (hr)	0.75 (0.50, 0.75) (6)	0.63 (0.50, 1.00) (6)	0.75 (0.50, 1.00) (6)	0.62 (0.50, 1.00) (6)	0.75 (0.50, 1.00) (6)	0.75 (0.50, 1.00) (6)	AUC _{0-t##} (µg*hr/mL)	1.49 (18.57) (6)	5.86 (53.39) (6)	12.94 (29.09) (6)	26.68 (18.22) (6)	45.15 (22.09) (6)	129.39 (42.41) (6)	AUC _{inf##} (µg*hr/mL)	1.55 (17.09) (6)	5.93 (54.21) (6)	12.99 (29.16) (6)	26.74 (18.22) (6)	45.27 (22.19) (6)	130.02 (42.13) (6)	t _{1/2} (hr)	1.04 ± 0.08 (6)	1.27 ± 0.47 (6)	1.20 ± 0.18 (6)	1.35 ± 0.07 (6)	1.31 ± 0.14 (6)	1.84 ± 0.39 (6)	K _{el} (1/hr)	0.67 ± 0.05 (6)	0.59 ± 0.15 (6)	0.59 ± 0.08 (6)	0.51 ± 0.03 (6)	0.53 ± 0.05 (6)	0.39 ± 0.07 (6)	AUCR	0.96 ± 0.02 (6)	0.99 ± 0.01 (6)	1.00 ± 0.00 (6)	1.00 ± 0.00 (6)	1.00 ± 0.00 (6)	1.00 ± 0.00 (6)	AUMC _{inf} (µg*hr*hr/mL)	2.81 ± 0.71 (6)	15.29 ± 14.44 (6)	28.08 ± 13.60 (6)	59.54 ± 10.90 (6)	102.58 ± 31.17 (6)	452.19 ± 321.79 (6)	MRT _{total} (hr)	1.76 ± 0.19 (6)	2.10 ± 0.61 (6)	2.02 ± 0.34 (6)	2.20 ± 0.19 (6)	2.19 ± 0.26 (6)	3.05 ± 0.69 (6)	CL/F (L/hr)	19.61 ± 3.64 (6)	16.12 ± 5.12 (6)	15.82 ± 3.81 (6)	15.19 ± 3.05 (6)	13.57 ± 3.29 (6)	9.65 ± 2.79 (6)	V _d /F (L)	29.25 ± 4.42 (6)	26.85 ± 3.40 (6)	26.71 ± 3.67 (6)	29.55 ± 5.55 (6)	25.35 ± 4.68 (6)	24.41 ± 3.89 (6)	Ae ₀₋₄₈ (µg)	0.00 ± 0.00 (6)	77.41 ± 61.07 (6)	270.66 ± 148.35 (6)	739.69 ± 425.98 (6)	1022.82 ± 393.87 (6)	3180.46 ± 1639.13 (6)	R _{max} (mL/hr)	0.00 ± 0.00 (6)	23.28 ± 20.31 (6)	65.63 ± 29.00 (6)	189.24 ± 116.07 (6)	254.17 ± 144.66 (6)	836.36 ± 608.86 (6)	T _{max} (Urine) (hr)	N.A. @ -	1.80 ± 1.10 (5)	2.00 ± 1.10 (6)	1.33 ± 0.82 (6)	1.33 ± 0.82 (6)	1.67 ± 1.03 (6)	CL _r (mL/hr)	0.00 ± 0.00@@ (6)	13.66 ± 12.81 (6)	19.28 ± 6.55 (6)	27.97 ± 16.48 (6)	22.90 ± 9.62 (6)	26.55 ± 18.11 (6)	% Dose Excreted	0.00 ± 0.00@@ (6)	0.09 ± 0.07 (6)	0.14 ± 0.07 (6)	0.18 ± 0.11 (6)	0.17 ± 0.07 (6)	0.27 ± 0.14 (6)
Pharmacokinetic Parameters	30 mg T-705a Doses Mean ± SD (N)	90 mg T-705a Doses Mean ± SD (N)	200 mg T-705a Doses Mean ± SD (N)	400 mg T-705a Doses Mean ± SD (N)	600 mg T-705a Doses Mean ± SD (N)	1200 mg T-705a Doses Mean ± SD (N)																																																																																																																		
C _{max} ## (µg/mL)	0.884 (15.4) (6)	2.72 (30.5) (6)	6.19 (14.8) (6)	12.2 (20.4) (6)	20.6 (19.5) (6)	40.3 (24.6) (6)																																																																																																																		
T _{max} # (hr)	0.75 (0.50, 0.75) (6)	0.63 (0.50, 1.00) (6)	0.75 (0.50, 1.00) (6)	0.62 (0.50, 1.00) (6)	0.75 (0.50, 1.00) (6)	0.75 (0.50, 1.00) (6)																																																																																																																		
AUC _{0-t##} (µg*hr/mL)	1.49 (18.57) (6)	5.86 (53.39) (6)	12.94 (29.09) (6)	26.68 (18.22) (6)	45.15 (22.09) (6)	129.39 (42.41) (6)																																																																																																																		
AUC _{inf##} (µg*hr/mL)	1.55 (17.09) (6)	5.93 (54.21) (6)	12.99 (29.16) (6)	26.74 (18.22) (6)	45.27 (22.19) (6)	130.02 (42.13) (6)																																																																																																																		
t _{1/2} (hr)	1.04 ± 0.08 (6)	1.27 ± 0.47 (6)	1.20 ± 0.18 (6)	1.35 ± 0.07 (6)	1.31 ± 0.14 (6)	1.84 ± 0.39 (6)																																																																																																																		
K _{el} (1/hr)	0.67 ± 0.05 (6)	0.59 ± 0.15 (6)	0.59 ± 0.08 (6)	0.51 ± 0.03 (6)	0.53 ± 0.05 (6)	0.39 ± 0.07 (6)																																																																																																																		
AUCR	0.96 ± 0.02 (6)	0.99 ± 0.01 (6)	1.00 ± 0.00 (6)	1.00 ± 0.00 (6)	1.00 ± 0.00 (6)	1.00 ± 0.00 (6)																																																																																																																		
AUMC _{inf} (µg*hr*hr/mL)	2.81 ± 0.71 (6)	15.29 ± 14.44 (6)	28.08 ± 13.60 (6)	59.54 ± 10.90 (6)	102.58 ± 31.17 (6)	452.19 ± 321.79 (6)																																																																																																																		
MRT _{total} (hr)	1.76 ± 0.19 (6)	2.10 ± 0.61 (6)	2.02 ± 0.34 (6)	2.20 ± 0.19 (6)	2.19 ± 0.26 (6)	3.05 ± 0.69 (6)																																																																																																																		
CL/F (L/hr)	19.61 ± 3.64 (6)	16.12 ± 5.12 (6)	15.82 ± 3.81 (6)	15.19 ± 3.05 (6)	13.57 ± 3.29 (6)	9.65 ± 2.79 (6)																																																																																																																		
V _d /F (L)	29.25 ± 4.42 (6)	26.85 ± 3.40 (6)	26.71 ± 3.67 (6)	29.55 ± 5.55 (6)	25.35 ± 4.68 (6)	24.41 ± 3.89 (6)																																																																																																																		
Ae ₀₋₄₈ (µg)	0.00 ± 0.00 (6)	77.41 ± 61.07 (6)	270.66 ± 148.35 (6)	739.69 ± 425.98 (6)	1022.82 ± 393.87 (6)	3180.46 ± 1639.13 (6)																																																																																																																		
R _{max} (mL/hr)	0.00 ± 0.00 (6)	23.28 ± 20.31 (6)	65.63 ± 29.00 (6)	189.24 ± 116.07 (6)	254.17 ± 144.66 (6)	836.36 ± 608.86 (6)																																																																																																																		
T _{max} (Urine) (hr)	N.A. @ -	1.80 ± 1.10 (5)	2.00 ± 1.10 (6)	1.33 ± 0.82 (6)	1.33 ± 0.82 (6)	1.67 ± 1.03 (6)																																																																																																																		
CL _r (mL/hr)	0.00 ± 0.00@@ (6)	13.66 ± 12.81 (6)	19.28 ± 6.55 (6)	27.97 ± 16.48 (6)	22.90 ± 9.62 (6)	26.55 ± 18.11 (6)																																																																																																																		
% Dose Excreted	0.00 ± 0.00@@ (6)	0.09 ± 0.07 (6)	0.14 ± 0.07 (6)	0.18 ± 0.11 (6)	0.17 ± 0.07 (6)	0.27 ± 0.14 (6)																																																																																																																		

Renal excretion played a significant role in elimination of the metabolite. Calculated on the basis of its molecular weight, up to 98.26% of the administered drug dose was excreted in urine as T-705M1. The dose proportionality assessment of exposure to T-705 in plasma following 30 to 600 mg and 30 to 1200 mg T-705a doses is presented in the following table.

Dose Proportionality Assessment for Plasma T-705 Following 30 Through 1200 mg T-705a Doses

Dose	Parameter	Slope	Standard Error	95% CI
30 - 600 mg T-705	Cmax	1.0371	0.034	(0.967, 1.108)
	AUCinf	1.1040	0.045	(1.012, 1.196)
30 - 1200 mg T-705	Cmax	1.0382	0.028	(0.982, 1.094)
	AUCinf	1.1612	0.040	(1.081, 1.242)

Parameters and T-705 Doses were ln-transformed prior to analysis.
 Dose proportionality was concluded if the 95% CI of the slopes of the ln-transformed parameters Cmax and AUCinf included 1.
 Note: 30, 90, 200, and 400 mg T-705 doses are from Study AA38570 and 600 and 1200 mg T-705 doses are from Study AA70786.
 Source: Tables 14.2.1.4 and 14.2.1.5

The 95% CI of the slope of the lines for ln-transformed PK parameters Cmax and AUCinf indicated that the increases were dose proportional with respect to Cmax (the 95% CI included the value of 1) and were not dose proportional with respect to AUCinf (lower limit of the CI was marginally higher than 1).

21. Safety Results

No serious AEs (SAEs) were reported in this study, and no subjects were discontinued due to an AE by the Investigator. A total of 23 treatment-emergent AEs (TEAEs) were reported by 6 of 16 subjects (38%) dosed in this study. Of the 23 TEAEs, 21 were reported as mild in severity and 2 were reported as moderate. Headache and pyrexia were the most common AEs reported in this study. The Investigator considered 8 TEAEs to be possibly related to the study drug, 7 to be remotely related, and 8 to be unrelated. The 8 TEAEs considered possibly related included erythematous rash and pruritus occurring in 1 subject (600 mg).

There did not appear to be any treatment- or dose-related trends regarding AEs, clinical laboratory, physical examination, ECG, or skin and nail discoloration assessments.

There were no AEs with respect to semen analysis results. The Investigator considered all individual abnormalities to be not clinically significant.

Mean normal spermatozoa percentage decreased from baseline of -31.3% on Day 5 for the 1200 mg group. In contrast, the 600 mg group and placebo group experienced increases from baseline of +9.0 and +8.5%, respectively on Day 5. On Day 29 the 1200 mg group normal sperm percentage decreased -16.2% from baseline, while the 600 mg and placebo treatments exhibited increases from baseline of +1.0 and +25.0%, respectively.

There was a shift in initial progressive motility from normal at baseline to low for one 600 mg subject on Days 5 and 29, and for three 1200 mg subjects on Day 29. The lowest abnormal values ranged from 30 to 60%. There was a shift in 2 hour progressive motility from normal at baseline to low for one 600 mg subject on Days 5 and 29, and two 1200 mg subjects on Day 29. The lowest abnormal values ranged from 15 to 40%.

Adverse Event Frequency by Treatment Group - Number of Subjects Reporting the Event (% of Subjects Dosed)

Adverse Event*	T-705a Dose Group (mg)			
	600	1200	Placebo	Overall
Number of Subjects Dosed	6 (100%)	6 (100%)	4 (100%)	16 (100%)
Number of Subjects With AEs	4 (67%)	1 (17%)	1 (25%)	6 (38%)
Number of Subjects Without AEs	2 (33%)	5 (83%)	3 (75%)	10 (63%)
Gastrointestinal disorders				
Diarrhoea	0 (0%)	1 (17%)	0 (0%)	1 (6%)
Nausea	0 (0%)	1 (17%)	0 (0%)	1 (6%)
	0 (0%)	1 (17%)	0 (0%)	1 (6%)
General disorders and administration site conditions				
Discomfort	2 (33%)	1 (17%)	0 (0%)	3 (19%)
Pyrexia	0 (0%)	1 (17%)	0 (0%)	1 (6%)
	2 (33%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (13%)
Nervous system disorders				
Headache	1 (17%)	0 (0%)	1 (25%)	2 (13%)
	1 (17%)	0 (0%)	1 (25%)	2 (13%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders				
Cough	3 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (19%)
Nasal congestion	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)
Respiratory tract congestion	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)
Rhinorrhoea	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)
Sinus congestion	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Pruritus	2 (33%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (13%)
Pruritus generalised	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)
Rash erythematous	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)

Note: * Adverse events are classified according to System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT) of MedDRA Version 9.1.

Adverse Event Frequency by Treatment Group, Severity and Relationship to Drug - Number of Adverse Events

Adverse Event*	T-705a Dose Group (mg)	Number of Adverse Events	Severity			Relationship to Drug				
			Mild	Moderate	Severe	Definite	Probable	Possible	Remote	Unrelated
Gastrointestinal disorders										
Diarrhoea	1200	3	3	0	0	0	0	0	3	0
Nausea	1200	1	0	1	0	0	0	0	1	0
General disorders and administration site conditions										
Discomfort	1200	1	1	0	0	0	0	0	1	0
Pyrexia	600	2	2	0	0	0	0	0	0	2
Nervous system disorders										
Headache	600	1	0	1	0	0	0	0	0	1
	Placebo	1	1	0	0	0	0	0	1	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders										
Cough	600	1	1	0	0	0	0	0	0	1
Nasal congestion	600	1	1	0	0	0	0	0	0	1
Respiratory tract congestion	600	1	1	0	0	0	0	0	0	1
Rhinorrhoea	600	1	1	0	0	0	0	0	0	1
Sinus congestion	600	1	1	0	0	0	0	0	0	1
Skin and subcutaneous tissue disorders										
Pruritus	600	4	4	0	0	0	0	4	0	0
Pruritus generalised	600	1	1	0	0	0	0	0	1	0
Rash erythematous	600	4	4	0	0	0	0	4	0	0

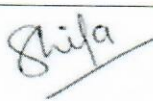
Note: * Adverse events are classified according to System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT) of MedDRA Version 9.1.

22. Conclusions

- T-705 was characterized by rapid absorption and elimination with median time to reach Cmax (Tmax) less than 1 hour and a mean t1/2 of approximately 1 to 2 hours.
- While mean Vd/F was relatively similar following the T-705a doses up to 1200 mg dose, mean t1/2 in plasma slightly increased following the 1200 mg T-705a dose compared to the lower doses.
- The increases in T-705 exposure within the 30 through 600 mg and 30 through 1200 mg T-705a dose ranges investigated were dose proportional with respect to Cmax and were not dose proportional with respect to AUCinf.
- While mean CL/F of T-705 following 30 to 600 mg groups remained fairly constant, CL/F following the 1200 mg group was lower than the mean CL/F values in lower dose groups. These CL/F values are indicative of dose proportional kinetic from 30 to 600 mg dose but not following the 1200 mg dose.

	<ul style="list-style-type: none"> • Renal excretion did not play a major role in the elimination of unchanged T-705. • T-705 was metabolized to T-705M1, reaching mean C_{max} that were as high as 55.3% of T-705, and AUC values that were as high as 91.1% of T-705. • T-705M1 exhibited a similar PK profile to that of the T-705. • Renal excretion played a significant role in elimination of the T-705M1. Calculated on the basis of its molecular weight, from 75.10% to 98.26% of the administered drug dose was excreted in urine as the T-705M1. • Administration of single, oral doses of T-705 (600 and 1200 mg) appeared to be generally safe and well-tolerated by the healthy male and female subjects in this study. Transient normal spermatozoa percentage decreases were observed in the 1200 mg treatment; however, values remained within the normal reference range.
--	--

Applicant (Marketing Authorization holder)

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

Копія вірна

Людмила Мухоморова
Мухоморова 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, кодований номер клінічного випробування	T705aUS102 Фаза I, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження. Дослідження зростання одноразової пероральної дози для оцінки безпеки, переносимості та фармакокінетики вищих доз T-705a у здорових добровольців
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I,
7. Період проведення клінічного випробування	MDS Pharma Services 621 Rose Street Lincoln, Nebraska 68502

	З 25 січня 2008 року по 08 березня 2008 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	16
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою цього дослідження була оцінка безпеки та переносимості вищих доз Т-705а, що вводяться як одна пероральна доза, у когортному режимі підвищення дози у здорових добровольців чоловічої та жіночої статі. Вторинною метою цього дослідження було отримання інформації про фармакокінетику перорально введеного Т-705а.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, висхідне дослідження одноразової дози
12. Основні критерії включення	Усі особи, які брали участь у цьому дослідженні, були визнані нормальними, здоровими добровольцями, які відповідали всім умовам включення та жодному з критеріїв виключення або були схвалені дослідником.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Досліджуваним препаратом була капсула Т-705а 100 мг (партія № 24111006). Особи, рандомізовані на рівень дози 1 Т-705а, отримували разову пероральну дозу 6 x 100 мг капсул Т-705а, разом з 240 мл води протягом приблизно 60 секунд. Особи, рандомізовані на рівень дози 2 Т-705а, отримували разову пероральну дозу 12 x 100 мг капсул Т-705а, разом з 240 мл води протягом приблизно 60 секунд.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Референтний продукт відповідав плацебо Т-705а 100 мг капсули (партія № 24211006).
15. Супутня терапія	Під час дослідження не використовували супутніх препаратів, що відпускаються за рецептом або без рецепту чи терапії, якщо вони не призначені дослідником для лікування конкретних клінічних випадків. Будь-які супутні ліки або терапія реєструвались у формі звіту про випадок захворювання (CRF). Якщо потрібна була медикаментозна терапія, приймалося рішення про доцільність продовження або припинення участі особи в дослідженні, виходячи з часу введення супутніх препаратів та їх фармакології та фармакокінетики.
16. Критерії оцінки ефективності	Фармакокінетика: Дані про концентрацію в плазмі крові та параметри ФК у попередньому дослідженні (AA38570) співвідносяться з даними поточного дослідження (AA70786) і представлені разом у таблицях та на малюнках. Крім того, дані C_{max} та AUC_{inf} для аналізу пропорційності дози, з дослідження AA38570 співвідносяться з даними C_{max} та AUC_{inf} поточного дослідження. Відбір ФК проб плазми для Т-705 та його метаболіту (Т-705М1) проводили в такі часові проміжки: преддоза (0 год) та через 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8 10, 12, 24, 36 та 48 годин після введення. Профілі концентрацій ФК параметрів AUC_{0-t} , AUC_{inf} , $AUCR$, C_{max} , T_{max} , CL/F (лише Т-705), Vd/F (лише Т-705), $Ke1$, $t_{1/2}$, $AUMC_{inf}$ та MRT_{oral} були розраховані із загальної суми (48 годин) в залежності від часу за допомогою некомпартментального методу із використанням WinNonlin® Pro версії 5.01 та SAS® версії 8.2. Крім того, ln-трансформовані ФК параметри C_{max} , AUC_{0-t} та AUC_{inf} були представлені для Т-705 та для Т-705М1. Інтервали забору

	стандартне відхилення (N)	стандартне відхилення (N)	стандартне відхилення (N)	стандартне відхилення (N)	стандартне відхилення (N)	стандартне відхилення (N)
C _{max} # (мкг/мл)	0,884 (15,4) (6)	2,72 (30,5) (6)	6,19 (14,8) (6)	12,2 (20,4) (6)	20,6 (19,5) (6)	40,3 (24,6) (6)
T _{max} # (год)	0,75 (0,50; 0,75) (6)	0,63 (0,50; 1,00) (6)	0,75 (0,50; 1,00) (6)	0,62 (0,50; 1,00) (6)	0,75 (0,50; 1,00) (6)	0,75 (0,50; 1,00) (6)
AUC _{0-t} # (мкг*год/мл)	1,49 (18,57) (6)	5,86 (53,39) (6)	12,94 (29,09) (6)	26,68 (18,22) (6)	45,15 (22,09) (6)	129,39 (42,41) (6)
AUC _{inf} # (мкг*год/мл)	1,55 (17,09) (6)	5,93 (54,21) (6)	12,99 (29,16) (6)	26,74 (18,22) (6)	45,27 (22,19) (6)	130,02 (42,13) (6)
t _{1/2} (год)	1,04 ± 0,08 (6)	1,27 ± 0,47 (6)	1,20 ± 0,18 (6)	1,35 ± 0,07 (6)	1,31 ± 0,14 (6)	1,84 ± 0,39 (6)
K _{el} (1/год)	0,67 ± 0,05 (6)	0,59 ± 0,15 (6)	0,59 ± 0,08 (6)	0,51 ± 0,03 (6)	0,53 ± 0,05 (6)	0,39 ± 0,07 (6)
AUCR	0,96 ± 0,02 (6)	0,99 ± 0,01 (6)	1,00 ± 0,00 (6)	1,00 ± 0,00 (6)	1,00 ± 0,00 (6)	1,00 ± 0,00 (6)
AUMC _{inf} (мкг*год*год/мл)	2,81 ± 0,71 (6)	15,29 ± 14,44 (6)	28,08 ± 13,60 (6)	59,54 ± 10,90 (6)	102,58 ± 31,17 (6)	452,19 ± 321,79 (6)
MRT _{total} (год)	1,76 ± 0,19 (6)	2,10 ± 0,61 (6)	2,02 ± 0,34 (6)	2,20 ± 0,19 (6)	2,19 ± 0,26 (6)	3,05 ± 0,69 (6)
CL/F (л/год)	19,61 ± 3,64 (6)	16,12 ± 5,12 (6)	15,82 ± 3,81 (6)	15,19 ± 3,05 (6)	13,57 ± 3,29 (6)	9,65 ± 2,79 (6)
Vd/F (л)	29,25 ± 4,42 (6)	26,85 ± 3,40 (6)	26,71 ± 3,67 (6)	29,55 ± 5,55 (6)	25,35 ± 4,68 (6)	24,41 ± 3,89 (6)
Ae ₀₋₄₈ (мкг)	0,00 ± 0,00 (6)	77,41 ± 61,07 (6)	270,66 ± 148,35 (6)	739,69 ± 425,98 (6)	1022,82 ± 393,81 (6)	180,46 ± 1639,13 (6)
R _{max} (мл/год)	0,00 ± 0,00 (6)	23,28 ± 20,31 (6)	65,63 ± 29,00 (6)	189,24 ± 116,07 (6)	254,17 ± 144,66 (6)	836,36 ± 608,86 (6)
T _{max} (сеча) (год)	НД@ -	1,80 ± 1,10 (5)	2,00 ± 1,10 (6)	1,33 ± 0,82 (6)	1,33 ± 0,82 (6)	1,67 ± 1,03 (6)
CL _r (мл/год)	0,00 ± 0,00@ (6)	13,66 ± 12,81 (6)	19,28 ± 6,55 (6)	27,97 ± 16,48 (6)	22,90 ± 9,62 (6)	26,55 ± 18,11 (6)
% екскретованої дози	0,00 ± 0,00@ (6)	0,09 ± 0,07 (6)	0,14 ± 0,07 (6)	0,18 ± 0,11 (6)	0,17 ± 0,07 (6)	0,27 ± 0,14 (6)

Застосування зростаючих доз препарату Т-705а призводило до пропорційного збільшення швидкості та ступеня дії препарату Т-705. Препарат Т-705 характеризувався швидким всмоктуванням та виведенням. Медіана часу досягнення максимальної концентрації (C_{max}) становила менше години, а період напіввиведення (t_{1/2}) становив приблизно 1-2 години. У той час як середній розрахований передбачуваний об'єм розподілу (Vd/F) був відносно подібним після прийому препарату Т-705а у дозах до 1200 мг, середній показник періоду напіввиведення (t_{1/2}) у плазмі крові дещо зростав, а середній розрахований передбачуваний кліренс (CL/F) знижувався після прийому препарату Т-705а у дозі 1200 мг порівняно з нижчими дозами.

Частка дози препарату Т-705, що виводиться у незміненому вигляді, становила менше 0,30%. Таким чином, екскреція нирками не вважається основним механізмом виведення препарату Т-705 у незміненому вигляді.

Швидкість та ступінь експозиції Т-705М1 відповідали даним показникам препарату Т-705. Середні геометричні значення максимальної концентрації (C_{max}) та площі під кривою «концентрація-час» від часової точки 0 до безкінечності (AUC_{inf}) для метаболіту становили від 50,0% до 55,3% та від 81,8% до 91,1% від вихідної сполуки після прийому препарату Т-705а у дозах від 30 мг до 400 мг

відповідно та від 43,4% до 45,8% та від 60,1% до 80,0% після прийому препарату T-705a у дозах від 600 мг до 1200 мг відповідно. Подібно до швидкого всмоктування вихідного препарату, утворення метаболіту також було швидким з медіаною часу досягнення C_{max} (тобто T_{max}) 1 година або менше.

Екскреція нирками відіграло значну роль у виведенні метаболіту. За результатами розрахунку на основі молекулярної маси до 98,26% прийнятої дози препарату виводилось із сечею у вигляді T-705M1. Дозопропорційна оцінка експозиції препарату T-705 у плазмі крові після прийому препарату T-705a у дозах від 30 мг до 600 мг та від 30 мг до 1200 мг представлена у наступній таблиці.

Дозопропорційна оцінка експозиції препарату T-705 у плазмі крові після прийому препарату T-705a у дозах від 30 мг до 1200 мг

Доза	Параметр	Нахил	Стандартна помилка	95% ДІ
30 – 600 мг препарату T-705	C_{max}	1,0371	0,034	(0,967; 1,108)
	AUC_{inf}	1,1040	0,045	(1,012; 1,196)
30 – 1200 мг препарату T-705	C_{max}	1,0382	0,028	(0,982; 1,094)
	AUC_{inf}	1,1612	0,040	(1,081; 1,242)

Параметри та дози препарату T-705 були трансформовані натуральним логарифмом (ln) перед аналізом.

Висновок про пропорційність доз було зроблено, якщо 95% ДІ нахилів трансформованих натуральним логарифмом (ln) параметрів C_{max} та AUC_{inf} включав 1.

Примітка: дози препарату T-705 30 мг, 90 мг, 200 мг та 400 мг взяті з дослідження AA38570, а дози препарату T-705 600 мг та 1200 мг взяті з дослідження AA70786.

Джерело: Таблиці 14.2.1.4 та 14.2.1.5

95% довірчий інтервал (ДІ) нахилу ліній для трансформованих натуральним логарифмом (ln) фармакокінетичних параметрів C_{max} та AUC_{inf} вказував на те, що збільшення було дозопропорційним щодо C_{max} (95% ДІ включав значення 1) і не було дозопропорційним щодо AUC_{inf} (нижня межа ДІ була дещо вищою, ніж 1).

21. Результати безпеки

У цьому дослідженні не повідомлялося про жодні серйозні побічні явища (СПЯ), і жоден з суб'єктів не був виключений з дослідження дослідником. 6 із 16 суб'єктів (38%), яким вводили дозу в цьому дослідженні, повідомляли про 23 випадки побічних явищ, що виникали при лікуванні (TEAEs). З 23 TEAEs 21 випадок, визначили як важкого ступеня тяжкості, а 2 - середнього ступеня тяжкості. Головний біль та гіпертермія були найпоширенішими побічними явищами, про які повідомлялося в цьому дослідженні. Дослідник визначив що 8 TEAEs можуть бути пов'язані з досліджуваним препаратом, 7 – віддалено пов'язані, а 8 - не пов'язаними. 8 TEAEs, які можливо пов'язані з досліджуваним препаратом, включали еритематозний висип та свербіж, що спостерігалися у 1 пацієнта (600 мг).

Не було виявлено жодних тенденцій, пов'язаних із лікуванням чи дозою препарату, щодо ПЯ, клініко-лабораторних даних, фізикального обстеження, ЕКГ чи зміни кольору шкіри та нігтів.

Не було побічних змін в результатах аналізу сперми. Дослідник вважав, що всі індивідуальні відхилення від норми не є клінічно значущими.

Середній відсоток нормальний сперматозоїдів знизився від вихідного рівня на 31,3% на 5-й день для групи з 1200 мг. На відміну від них, у групи, що отримувала 600 мг, і групі плацебо спостерігалось збільшення від вихідного рівня на +9,0 та +8,5% відповідно на 5-й день. На 29-й день відсоток нормальний сперматозоїдів у групі 1200 мг знизився на -16,2% від вихідного рівня, тоді як у групи, що отримувала дозу 600 мг та плацебо показники збільшились від вихідного рівня на +1,0 та +25,0% відповідно.

Спостерігались зміни в початковій прогресивній рухливості від нормального початкового рівня до низької для одного суб'єкта 600 мг на 5-й та 29-й день, та у трьох пацієнтів, що отримували 1200 мг на 29-й день. Найнижчі аномальні показники коливались від 30 до 60%. У 5-й та 29-й дні спостерігались зміни прогресивної рухливості протягом 2 годин від нормальної до низької для одного суб'єкта 600 мг та для 29 пацієнтів 1200 мг. Найнижчі аномальні показники коливались від 15 до 40%.

Adverse Event Frequency by Treatment Group - Number of Subjects Reporting the Event (% of Subjects Dosed)

Adverse Event*	T-705a Dose Group (mg)			Overall
	600	1200	Placebo	
Number of Subjects Dosed	6 (100%)	6 (100%)	4 (100%)	16 (100%)
Number of Subjects With AEs	4 (67%)	1 (17%)	1 (25%)	6 (38%)
Number of Subjects Without AEs	2 (33%)	5 (83%)	3 (75%)	10 (63%)
Gastrointestinal disorders				
Diarrhoea	0 (0%)	1 (17%)	0 (0%)	1 (6%)
Nausea	0 (0%)	1 (17%)	0 (0%)	1 (6%)
General disorders and administration site conditions				
Discomfort	2 (33%)	1 (17%)	0 (0%)	3 (19%)
Pyrexia	0 (0%)	1 (17%)	0 (0%)	1 (6%)
	2 (33%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (13%)
Nervous system disorders				
Headache	1 (17%)	0 (0%)	1 (25%)	2 (13%)
	1 (17%)	0 (0%)	1 (25%)	2 (13%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders				
Cough	3 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (19%)
Nasal congestion	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)
Respiratory tract congestion	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)
Rhinorrhoea	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)
Sinus congestion	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Pruritus	2 (33%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (13%)
Pruritus generalised	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)
Rash erythematous	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)

Note: * Adverse events are classified according to System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT) of MedDRA Version 9.1.

Adverse Event Frequency by Treatment Group, Severity and Relationship to Drug - Number of Adverse Events										
Adverse Event*	T-705a Dose Group (mg)	Number of Adverse Events	Severity			Relationship to Drug				
			Mild	Moderate	Severe	Definite	Probable	Possible	Remote	Unrelated
Gastrointestinal disorders										
Diarrhoea	1200	3	3	0	0	0	0	0	3	0
Nausea	1200	1	0	1	0	0	0	0	1	0
General disorders and administration site conditions										
Discomfort	1200	1	1	0	0	0	0	0	1	0
Pyrexia	600	2	2	0	0	0	0	0	0	2
Nervous system disorders										
Headache	600	1	0	1	0	0	0	0	0	1
	Placebo	1	1	0	0	0	0	0	1	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders										
Cough	600	1	1	0	0	0	0	0	0	1
Nasal congestion	600	1	1	0	0	0	0	0	0	1
Respiratory tract congestion	600	1	1	0	0	0	0	0	0	1
Rhinorrhoea	600	1	1	0	0	0	0	0	0	1
Sinus congestion	600	1	1	0	0	0	0	0	0	1
Skin and subcutaneous tissue disorders										
Pruritus	600	4	4	0	0	0	0	4	0	0
Pruritus generalised	600	1	1	0	0	0	0	0	1	0
Rash erythematous	600	4	4	0	0	0	0	4	0	0

Note: * Adverse events are classified according to System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT) of MedDRA Version 9.1.

22. Висновок (заключення)

- Т-705 характеризувався швидким всмоктуванням та виведенням із середнім часом досягнення C_{max} (T_{max}) менше 1 години та середнє $t_{1/2}$ приблизно від 1 до 2 годин.
 - Хоча середнє значення V/F було подібним після прийому дози Т-705а 1200 мг, середнє $t_{1/2}$ у плазмі трохи збільшувалося після дози 1200 мг Т-705а порівняно з нижчими дозами.
 - Збільшення експозиції Т-705 в межах від 30 до 600 мг і від 30 до 1200 мг Т-705а були пропорційними дозі щодо C_{max} , та не були пропорційними дозі щодо AUC_{inf} .
 - Хоча середній рівень CL/F для Т-705 групи що приймала від 30 до 600 мг залишався досить постійним, рівень CL/F групи що приймала 1200 мг був нижчим, ніж середні значення CL/F у групах із меншими дозами.
- Ці значення CL/F вказують на пропорційну дозі кінетичну дозу від 30 до 600 мг, але не відповідають дозі 1200 мг.
- Ниркова екскреція не зіграла великої ролі у виведенні незмінного Т-705.
 - Т-705 метаболізувався до Т-705М1, досягаючи середньої C_{max} , яка досягала 55,3% від Т-705, і значень AUC , що досягала 91,1% від Т-705.
 - Т-705М1 демонстрував подібний ФК-профіль, як і Т-705.
 - Ниркова екскреція відіграла значну роль у виведенні Т-705М1. Розраховане на основі його молекулярної маси, від 75,10% до 98,26% введеної дози препарату виводилося із сечею у вигляді Т-705М1.
 - Призначення одноразових пероральних доз Т-705 (600 та 1200 мг), як виявилось, загалом безпечне та добре переноситься здоровими чоловіками та жінками у цьому дослідженні. Транзиторне зниження відсотка нормальних сперматозоїдів спостерігалось при лікуванні у дозі 1200 мг; однак значення залишалися у межах нормального контрольного діапазону.

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)

Принцип
організації


Розроба Представництва
Кученко І.В.