

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	T705aUS103 A Phase I Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multiple 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 07 December 2008 to 15 February 2009
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 multiple oral doses for 5 days of T-705a in healthy adult volunteers. The secondary objective was to characterize the pharmacokinetics of T-705a following multiple oral doses for 5 days in healthy adult volunteers.
11. Clinical trial design	Phase I, randomized, double-blind, multiple-dose, placebo-controlled study

12. Main entry criteria	All subjects enrolled in this study were judged by the Principal Investigator (PI) to be normal, healthy volunteers who met all inclusion and none of the exclusion criteria.
13. Studied drug, posology, strength	The test product was T-705a capsule 100 mg, administered with 240 mL of water orally in doses of 600 mg or 800 mg BID for 2 days then QD for 3 days (Lot number 05410307).
14. Comparator, dosage, posology, strength	The reference product was matching Placebo capsules
15. Concomitant therapy	No concomitant medication or therapies, prescription or OTC, were to be administered through the study unless they were prescribed by the PI for treatment of specific clinical events. Any concomitant medication or therapies were recorded on the case report form
16. Efficacy Endpoints	<p>Pharmacokinetics: The PK sampling for plasma T-705 and its metabolite (T-705M1) was performed at the following time points:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Day 1: 0 hour (prior to dosing in the morning), and 0.25, 0.5, 0.75, 1, 2, 4, 6, 12, (prior to dosing in the evening), and 12.75 hours. • Day 2: 0 hour (before dosing in the morning), and 0.75, 6, 12, (prior to dosing in the evening), and 12.75 hours. • Days 3 – 4: 0 hour (before dosing in the morning), 0.75, and 6 hours. • Day 5: 0 hour (before dosing in the morning), and 0.25, 0.5, 0.75, 1, 2, 4, 6, and 12 hours. • Day 6: 24 hours postdose (reference 0 hour on Day 5). • Day 7: 48 hours postdose (reference 0 hour on Day 5). <p>The PK parameters AUC_{0-t}, AUC₀₋₁₂, AUC₀₋₂₄, AUC_{inf}, AUCR, C_{max}, T_{max}, CL/F (T-705 only), V_d/F (T-705 only), K_{el}, t_{1/2}, AUMC, and MRT_{oral} were calculated from the overall 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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Days 1 – 2: 0 – 12 and 12 – 24 hours • Days 3 – 5: 0 – 24 hours • Day 6: 24 – 48 hours (reference 0 hour on Day 5) <p>Parameters A_{et-t'}, Cum Ae, 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 unchanged drug excreted (% Dose Excreted) in urine was calculated for each interval based on the total of the doses administered through the end of each interval. Moreover, % of dose excreted in urine as T-705M1 was calculated following each T-705a dose based on the molecular weight of T-705M1.</p>
17. Safety Endpoints	Safety was evaluated by adverse event (AE), clinical laboratory, vital sign, physical examination, 12-lead electrocardiogram (ECG) assessments, reproductive endocrine tests for male subjects, and skin and nail discoloration assessment/photographs.
18. Statistical methods	Pharmacokinetics: Plasma and urine concentrations from subjects receiving active doses, and PK parameters of T-705 and T-705M1 were summarized by analyte, day, and dose group using descriptive statistics (sample size [N],

	<p>arithmetic means, standard deviations [SD], standard error of the mean [SEM], coefficients of variation [CV%], minimum [min], maximum [max], and median). In addition, geometric means were calculated for Cmax and all AUC calculations.</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 separate group.</p>																																																																										
19. Demographics of the studied population (gender, age, race as well)	<p>Of the 16 subjects participating in the study, 4 were female and 12 were male. All 12 males reported a history of vasectomy in this study and presented documentation of vasectomy or a zero sperm count prior to enrollment. All 16 subjects were Caucasian. The mean age for all subjects was 49.8 years (range 32 - 59 years), the mean weight was 81.9 kg (range 56.4 - 104.1 kg), the mean height was 177.3 cm (range 160.0 – 196.0 cm), and the mean BMI was 25.9 kg/m² (range 20.3 – 29.9 kg/m²).</p>																																																																										
20. Efficacy Results	<p>Pharmacokinetic Results: The arithmetic mean and the SD of plasma and urine T-705 PK parameters following oral administration of T-705a doses of 600 mg or 800 mg BID for 2 days then QD for 3 days are presented in the following table.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Pharmacokinetic Parameters</th> <th colspan="2">6 X 100 mg Dose Group 1</th> <th colspan="2">8 X 100 mg Dose Group 2</th> </tr> <tr> <th>Day 1 Mean ± SD (N)</th> <th>Day 5 Mean ± SD (N)</th> <th>Day 1 Mean ± SD (N)</th> <th>Day 5 Mean ± SD (N)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cmax##(µg/mL)</td> <td>22.0 (19.0) (8)</td> <td>23.9 (22.9) (8)</td> <td>28.4 (33.7) (8)</td> <td>34.5 (33.7) (8)</td> </tr> <tr> <td>Tmax# (hr)</td> <td>0.50 (0.50, 1.00) (8)</td> <td>0.62 (0.50, 0.76) (8)</td> <td>0.50 (0.50, 0.88) (8)</td> <td>0.52 (0.50, 0.75) (8)</td> </tr> <tr> <td>AUC0-12##(µg*hr/mL)</td> <td>44.10 (28.08) (8)</td> <td>71.34 (34.32) (8)</td> <td>60.98 (29.52) (8)</td> <td>131.54 (39.56) (8)</td> </tr> <tr> <td>AUC0-24##(µg*hr/mL)</td> <td>N.A. @</td> <td>73.18 (37.28) (8)</td> <td>N.A. @</td> <td>140.37 (43.04) (8)</td> </tr> <tr> <td>AUC0-∞##(µg*hr/mL)</td> <td>43.84 (28.73) (8)</td> <td>72.93 (37.48) (8)</td> <td>60.97 (29.52) (8)</td> <td>140.17 (43.17) (8)</td> </tr> <tr> <td>AUCin##(µg*hr/mL)</td> <td>44.11 (28.63) (8)</td> <td>73.27 (37.34) (8)</td> <td>61.19 (29.62) (8)</td> <td>140.81 (42.98) (8)</td> </tr> <tr> <td>t1/2 (hr)</td> <td>1.39 ± 0.23 (8)</td> <td>1.93 ± 0.53 (8)</td> <td>1.49 ± 0.12 (8)</td> <td>2.50 ± 0.27 (8)</td> </tr> <tr> <td>Kel (1/hr)</td> <td>0.51 ± 0.09 (8)</td> <td>0.38 ± 0.09 (8)</td> <td>0.47 ± 0.04 (8)</td> <td>0.28 ± 0.03 (8)</td> </tr> <tr> <td>AUCR</td> <td>0.99 ± 0.01 (8)</td> <td>1.00 ± 0.00 (8)</td> <td>1.00 ± 0.00 (8)</td> <td>1.00 ± 0.01 (8)</td> </tr> <tr> <td>AUMC (µg*hr*hr/mL)</td> <td>96.25 ± 46.01 (8)</td> <td>245.48 ± 148.19 (8)</td> <td>131.68 ± 40.37 (8)</td> <td>617.53 ± 348.50 (8)</td> </tr> <tr> <td>MRTotal (hr)</td> <td>2.07 ± 0.46 (8)</td> <td>2.98 ± 0.75 (8)</td> <td>2.13 ± 0.17 (8)</td> <td>3.97 ± 0.56 (8)</td> </tr> <tr> <td>CL/F (L/hr)</td> <td>14.16 ± 4.49 (8)</td> <td>8.73 ± 3.41 (8)</td> <td>13.48 ± 3.43 (8)</td> <td>6.11 ± 2.36 (8)</td> </tr> <tr> <td>Vd/F (L)</td> <td>27.25 ± 5.39 (8)</td> <td>22.55 ± 4.72 (8)</td> <td>28.59 ± 6.26 (8)</td> <td>21.40 ± 6.89 (8)</td> </tr> </tbody> </table> <p># Tmax is presented as Median (Min, Max) ## Cmax, AUC0-12, AUC0-24, AUC0-∞, and AUCin are presented as geometric mean (CV) @ Not Available Source: Tables 14.2.1.2.1 through 14.2.1.2.4</p> <p>T-705 was absorbed rapidly, appearing in the 0.25 hour samples, and peaking near 0.5 hours. Plasma concentrations after the 800 mg regimen were higher than after the 600 mg regimen, with the largest difference occurring during</p>	Pharmacokinetic Parameters	6 X 100 mg Dose Group 1		8 X 100 mg Dose Group 2		Day 1 Mean ± SD (N)	Day 5 Mean ± SD (N)	Day 1 Mean ± SD (N)	Day 5 Mean ± SD (N)	Cmax##(µg/mL)	22.0 (19.0) (8)	23.9 (22.9) (8)	28.4 (33.7) (8)	34.5 (33.7) (8)	Tmax# (hr)	0.50 (0.50, 1.00) (8)	0.62 (0.50, 0.76) (8)	0.50 (0.50, 0.88) (8)	0.52 (0.50, 0.75) (8)	AUC0-12##(µg*hr/mL)	44.10 (28.08) (8)	71.34 (34.32) (8)	60.98 (29.52) (8)	131.54 (39.56) (8)	AUC0-24##(µg*hr/mL)	N.A. @	73.18 (37.28) (8)	N.A. @	140.37 (43.04) (8)	AUC0-∞##(µg*hr/mL)	43.84 (28.73) (8)	72.93 (37.48) (8)	60.97 (29.52) (8)	140.17 (43.17) (8)	AUCin##(µg*hr/mL)	44.11 (28.63) (8)	73.27 (37.34) (8)	61.19 (29.62) (8)	140.81 (42.98) (8)	t1/2 (hr)	1.39 ± 0.23 (8)	1.93 ± 0.53 (8)	1.49 ± 0.12 (8)	2.50 ± 0.27 (8)	Kel (1/hr)	0.51 ± 0.09 (8)	0.38 ± 0.09 (8)	0.47 ± 0.04 (8)	0.28 ± 0.03 (8)	AUCR	0.99 ± 0.01 (8)	1.00 ± 0.00 (8)	1.00 ± 0.00 (8)	1.00 ± 0.01 (8)	AUMC (µg*hr*hr/mL)	96.25 ± 46.01 (8)	245.48 ± 148.19 (8)	131.68 ± 40.37 (8)	617.53 ± 348.50 (8)	MRTotal (hr)	2.07 ± 0.46 (8)	2.98 ± 0.75 (8)	2.13 ± 0.17 (8)	3.97 ± 0.56 (8)	CL/F (L/hr)	14.16 ± 4.49 (8)	8.73 ± 3.41 (8)	13.48 ± 3.43 (8)	6.11 ± 2.36 (8)	Vd/F (L)	27.25 ± 5.39 (8)	22.55 ± 4.72 (8)	28.59 ± 6.26 (8)	21.40 ± 6.89 (8)
Pharmacokinetic Parameters	6 X 100 mg Dose Group 1		8 X 100 mg Dose Group 2																																																																								
	Day 1 Mean ± SD (N)	Day 5 Mean ± SD (N)	Day 1 Mean ± SD (N)	Day 5 Mean ± SD (N)																																																																							
Cmax##(µg/mL)	22.0 (19.0) (8)	23.9 (22.9) (8)	28.4 (33.7) (8)	34.5 (33.7) (8)																																																																							
Tmax# (hr)	0.50 (0.50, 1.00) (8)	0.62 (0.50, 0.76) (8)	0.50 (0.50, 0.88) (8)	0.52 (0.50, 0.75) (8)																																																																							
AUC0-12##(µg*hr/mL)	44.10 (28.08) (8)	71.34 (34.32) (8)	60.98 (29.52) (8)	131.54 (39.56) (8)																																																																							
AUC0-24##(µg*hr/mL)	N.A. @	73.18 (37.28) (8)	N.A. @	140.37 (43.04) (8)																																																																							
AUC0-∞##(µg*hr/mL)	43.84 (28.73) (8)	72.93 (37.48) (8)	60.97 (29.52) (8)	140.17 (43.17) (8)																																																																							
AUCin##(µg*hr/mL)	44.11 (28.63) (8)	73.27 (37.34) (8)	61.19 (29.62) (8)	140.81 (42.98) (8)																																																																							
t1/2 (hr)	1.39 ± 0.23 (8)	1.93 ± 0.53 (8)	1.49 ± 0.12 (8)	2.50 ± 0.27 (8)																																																																							
Kel (1/hr)	0.51 ± 0.09 (8)	0.38 ± 0.09 (8)	0.47 ± 0.04 (8)	0.28 ± 0.03 (8)																																																																							
AUCR	0.99 ± 0.01 (8)	1.00 ± 0.00 (8)	1.00 ± 0.00 (8)	1.00 ± 0.01 (8)																																																																							
AUMC (µg*hr*hr/mL)	96.25 ± 46.01 (8)	245.48 ± 148.19 (8)	131.68 ± 40.37 (8)	617.53 ± 348.50 (8)																																																																							
MRTotal (hr)	2.07 ± 0.46 (8)	2.98 ± 0.75 (8)	2.13 ± 0.17 (8)	3.97 ± 0.56 (8)																																																																							
CL/F (L/hr)	14.16 ± 4.49 (8)	8.73 ± 3.41 (8)	13.48 ± 3.43 (8)	6.11 ± 2.36 (8)																																																																							
Vd/F (L)	27.25 ± 5.39 (8)	22.55 ± 4.72 (8)	28.59 ± 6.26 (8)	21.40 ± 6.89 (8)																																																																							

Day 3. Concentrations were generally BLQ by 48 hours postdose on Day 5 after 600 mg (BID, QD) and 800 mg (BID, QD).

T-705 Tmax was approximately 0.5 hours for Days 1 and 5 and for both dose groups. Cmax and AUC (all AUC calculations) increased with dose in an apparently dose-dependent manner. The t1/2 was nearly constant in both groups on Day 1 (1.39 and 1.49 hours), but appeared to increase slightly on Day 5 for both groups (1.93 and 2.50 hours). CL/F and Vd/F were comparable between dose groups on each day. However, CL/F on Day 1 ranged from 13.48 to 14.16 L/hr after 600 mg (BID, QD) and 800 mg (BID, QD), but ranged from 6.11 to 8.73 L/hr on Day 5.

Mean plasma T-705M1 PK parameters are presented in the following table.

Pharmacokinetic Parameters	6 X 100 mg Dose Group 1		8 X 100 mg Dose Group 2	
	Day 1 Mean ± SD (N)	Day 5 Mean ± SD (N)	Day 1 Mean ± SD (N)	Day 5 Mean ± SD (N)
Cmax##(µg/mL)	9.87 (20.9) (6)	7.21 (20.3) (6)	13.1 (23.8) (6)	8.10 (25.7) (6)
Tmax# (hr)	0.76 (0.75, 2.00) (6)	1.01 (1.00, 2.00) (6)	1.00 (0.50, 1.07) (6)	1.00 (0.75, 2.22) (6)
AUC0-12##(µg ² hr/mL)	34.89 (8.13) (6)	32.22 (2.11) (6)	50.59 (13.38) (6)	45.41 (12.88) (6)
AUC0-##(µg ² hr/mL)	34.87 (8.12) (6)	34.94 (4.05) (6)	50.56 (13.40) (6)	53.29 (14.36) (6)
AUCinf##(µg ² hr/mL)	35.28 (8.56) (6)	35.14 (4.36) (6)	51.72 (13.00) (6)	51.86 (8.99) (4)
t1/2 (hr)	1.96 ± 0.20 (6)	3.29 ± 0.28 (6)	2.12 ± 0.15 (6)	4.25 ± 1.78 (4)
Kel (1/hr)	0.36 ± 0.04 (6)	0.21 ± 0.02 (6)	0.33 ± 0.02 (6)	0.18 ± 0.08 (4)
AUCR	0.98 ± 0.01 (6)	0.99 ± 0.00 (6)	0.98 ± 0.01 (6)	0.99 ± 0.00 (4)
AUMC _{inf} (µg ² hr ² /mL)	102.89 ± 17.73 (6)	148.42 ± 32.39 (6)	156.11 ± 13.35 (6)	278.63 ± 43.01 (6)
MRT _{total} (hr)	3.16 ± 0.50 (6)	4.37 ± 0.84 (6)	3.35 ± 0.24 (6)	5.84 ± 1.05 (4)

Tmax is presented as Median (Min, Max)
Cmax, AUC0-12, AUC0-t, and AUCinf are presented as geometric mean (CV)
Subjects 11 and 15 did not have enough data points in the terminal phase to calculate kel, therefore, kel-dependent parameters are missing.
Source: Tables 14.2.2.2.1 through 14.2.2.2.4

Mean accumulation ratios indicated negligible accumulation at the end of the 5-day regimen.

Tmax for T-705M1 was approximately 0.75 - 1 hour for Days 1 and 5 after both dose groups. Cmax and AUC (all AUC calculations) increased with dose in a slightly less than dose-dependent manner. The t1/2 was nearly the same for both groups on Day 1 (1.96 and 2.12 hours), but appeared to increase on Day 5 for both groups (3.29 – 4.25 hours).

The following table shows mean urine PK parameters for T-705 and its metabolite, T-705M1.


Pharmacokinetic Parameters	T-705		T-705M1	
	6 X 100 mg Dose Group 1 Mean \pm SD (N)	8 X 100 mg Dose Group 2 Mean \pm SD (N)	6 X 100 mg Dose Group 1 Mean \pm SD (N)	8 X 100 mg Dose Group 2 Mean \pm SD (N)
Rmax (μ g/hr)	96.43 \pm 39.07 (6)	208.19 \pm 113.69 (6)	63285.69 \pm 9236.02 (6)	58616.94 \pm 2608.36 (6)
Tmax (Urine) (hr)	38.00 \pm 17.66 (6)	32.00 \pm 4.90 (6)	22.00 \pm 14.53 (6)	14.00 \pm 9.80 (6)
CLr day 1 (0-12) (mL/hr)	14.80 \pm 4.86 (6)	21.31 \pm 7.95 (6)	19472.39 \pm 3979.49 (6)	13624.01 \pm 1791.39 (6)
CLr day 5 (0-24) (mL/hr)	13.40 \pm 3.79 (6)	17.05 \pm 7.10 (6)	17443.80 \pm 2839.64 (6)	13301.21 \pm 1862.58 (6)

Source: Tables 14.2.3.2.1 and 14.2.3.2.2 and Tables 14.2.4.2.1 and 14.2.4.2.2

By the last collection interval on Day 6, on average approximately 0.2% of unchanged T-705 administered in 7 doses was recovered. CLr for T-705 was similar across dose groups and days (13.4 – 21.31 mL/hr). T-705M1 recovery accounted for nearly 100% of administered T-705a after 600 mg (BID, QD) and 76% was recovered after 800 mg (BID, QD). CLr for T-705M1 was high (compared to glomerular filtration at approximately 100 mL/min) and ranged from 13301 – 19472 mL/hr, indicating that there was tubular secretion of T-705M1.

21. Safety Results	There were no serious adverse events (SAEs) and no subjects were discontinued due to AEs in this study. A total of 18 mild treatment-emergent adverse events (TEAEs) were reported by 11 (69%) of the 16 subjects dosed in this study. Of these 18 TEAEs, the PI considered 9 to be possibly related, 6 to be remotely related, and 3 to be unrelated to the study drug. The most commonly reported TEAEs in this study were headache, pain, and pruritus. In general, there were no dose- or treatment-related trends regarding vital signs, physical examination, ECG, skin and nail discoloration, or reproductive endocrine test assessments.
22. Conclusions	<p>- Administration of multiple oral doses up to 800 mg (BID,QD) of T-705a appeared to generally safe and well-tolerated by the healthy male and female subjects in this study.</p> <ul style="list-style-type: none"> • A regimen of 600 mg or 800 mg BID for 2 days followed by QD dosing for 3 days produced peak exposure on Day 3, but with minimal accumulation occurring on Day 5. • The t_{1/2} may increase slightly from Day 1 to Day 5, causing predictions based on single-dose data to underpredict Day 5 exposure by approximately 50%. • Urine recovery of unchanged T-705 was approximately 0.2%, indicating renal excretion of unchanged T-705 is a minor elimination pathway. • Approximately 100% of the total T-705 doses after 600 mg (BID, QD) was recovered in urine and 76% was recovered after 800 mg (BID, QD), indicating renal excretion of T-705M1 is the primary elimination pathway. • Bioavailability of T-705a is nearly 100%, based upon urine recovery after 600 mg (BID, QD).

Applicant (Marketing Authorization holder)

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



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

ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення)	АВІГАН (Фавіпіравір) таблетки по 200 мг
2. Заявник	Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд; 8-2-337, Роуд № 3, Банджара Хіллз, Хайдерабад, Телангана – 500 034, Індія / Dr Reddy's Laboratories Ltd; 8-2-337, Road No. 3, Banjara Hills, Hyderabad, Telangana - 500 034, India
3. Виробник	ТОЯМА ФЕКТОРІ ФУДЖИФІЛЬМ ТОЯМА КЕМІКАЛ КО., ЛТД; 4-1, Шимо-Окуї 2-Чоме, Тояма-ши, Тояма, Японія / TOYAMA FACTORY FUJIFILM TOYAMA CHEMICAL CO. LTD; 4-1, Shimo-Okui 2-Chome, Toyama-shi, Toyama, Japan
4. Проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, вказати причину
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	T705aUS103 Дослідження фази I, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, багаторазове пероральне введення T-705a 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 07 грудня 2008 року по 15 лютого 2009 року
8. Країни, де проводилося	США

клінічне випробування	
9. Кількість досліджуваних	16
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою цього дослідження була оцінка безпеки та переносимості багаторазових пероральних доз протягом 5 днів T-705a у здорових дорослих добровольців. Другорядною метою була характеристика фармакокінетики T-705a після прийому багаторазових пероральних доз протягом 5 днів у здорових дорослих добровольців.
11. Дизайн клінічного випробування	Фаза I, рандомізоване, подвійно сліпе, багаторазове, плацебо-контрольоване дослідження
12. Основні критерії включення	Головний дослідник (PI) визнав усіх суб'єктів, які брали участь у цьому дослідженні, нормальними, здоровими добровольцями, які відповідали всім критеріям включення та жодному з критеріїв виключення.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Препаратом дослідження була капсула T-705a 100 мг, яку приймали разом з 240 мл води перорально у дозах 600 мг або 800 мг два рази на добу протягом 2 днів, потім один раз на день (QD) протягом 3 днів (партія № 05410307).
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Референтний продукт відповідав капсулам плацебо
15. Супутня терапія	Жодних супутніх препаратів, які відпускаються за рецептом або без нього та терапії, не слід було використовувати в ході дослідження, якщо вони не були призначені дослідником для лікування конкретних клінічних випадків. Будь-які супутні ліки або терапія були записані у форму звіту про випадок (CRF)
16. Критерії оцінки ефективності	Фармакокінетика: Відбір ФК проб плазми для T-705 та його метаболіту (T-705M1) в такі часові проміжки: <ul style="list-style-type: none"> • День 1: 0 годин (до введення зранку) та 0,25, 0,5, 0,75, 1, 2, 4, 6, 12 (до введення ввечері) та 12,75 годин. • День 2: 0 годин (до введення зранку) та 0,75, 6, 12 (до дозування ввечері) та 12,75 годин. • 3 - 4 дні: 0 годин (до введення зранку), 0,75 та 6 годин. • День 5: 0 годин (до введення зранку) та 0,25, 0,5, 0,75, 1, 2, 4, 6 та 12 годин. • День 6: 24 години після прийому дози (референтне значення 0 годин на 5 день). • День 7: 48 годин після прийому дози (референтне значення 0 годин на 5 день). Параметри PK AUC_{0-t} , AUC_{0-12} , AUC_{0-24} , AUC_{inf} , AUC_R , C_{max} , T_{max} , CL/F (тільки T-705), Vd/F (тільки T-705), kel , $t_{1/2}$, $AUMC$, та MRT_{total} розраховували із загальної концентрації в плазмі в залежності від часу за допомогою некомпартментальних методів із використанням WinNonlin® Pro Версія 5.01 та SAS® Версія 8.2. Крім того, In-

	<p>трансформовані ФК параметри C_{max}, AUC_{0-t} та AUC_{inf} були представлені для Т-705 та Т-705М1. Інтервали забору сечі для Т-705 та його метаболіту (Т-705М1) були такими:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 - 2 дні: 0 - 12 та 12 - 24 години • 3 - 5 дні: 0 - 24 години • День 6: 24 - 48 годин (референтне значення 0 годин на день 5) <p>5) Параметри $Ae_{t-t'}$, C_{um}, A_e, R_e, R_{max}, T_{max} (сеча) та CL_r були розраховані для Т-705 та Т-705М1 на основі даних аналізу сечі за допомогою SAS® Версії 8.2. Крім того, для кожного інтервалу розраховували % виведеного із сечею незміненого Т-705а (% виведеної дози) на основі загальної кількості доз, введених до кінця кожного інтервалу. Більше того, % дози, що виділяється із сечею у вигляді Т-705М1, розраховувались відповідно до кожної введеної дози Т-705а на основі молекулярної маси Т-705М1.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпеку оцінювали за побічними явищами (ПЯ), клініко-лабораторними показниками, показниками життєво важливих функцій, фізикальним обстеженням, оцінками електрокардіограми у 12 відведеннях (ЕКГ), репродуктивно-гормональними тестами для чоловіків та оцінкою зміни кольору шкіри та нігтів / фотодокументація.</p>
18. Статистичні методи	<p>Фармакокінетика: Концентрації Т-705 та Т-705М1 в плазмі та сечі у суб'єктів, які отримували активні дози, і ФК параметри були зведені за аналітичним методом, добою та групою доз за допомогою описової статистики (розмір вибірки [N], арифметичні середні значення, стандартні відхилення [SD], стандартна похибка середнього значення [SEM], коефіцієнтів варіації [CV%], мінімум [хв], максимум [макс] та медіана). Крім того, для C_{max} та всіх розрахунків AUC були розраховані середні геометричні значення.</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. Всі інші кількісні вимірювання безпеки були складені в таблиці та узагальнені (з описовою статистикою) для всіх суб'єктів у кожен момент часу та будь-які зміни від базового рівня. Суб'єкти плацебо були об'єднані в окрему групу.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>З 16 суб'єктів, які брали участь у дослідженні, 4 були жінки та 12 - чоловіки. Всі 12 чоловіків повідомили про вазектомію в анамнезі в цьому дослідженні та представили документацію про вазектомію або нульову кількість сперми до включення в дослідження. Усі 16 суб'єктів були кавказької національності. Середній вік для всіх суб'єктів становив 49,8 років (діапазон 32 - 59 років), середня вага - 81,9 кг (діапазон 56,4 - 104,1 кг), середній зріст - 177,3 см (діапазон 160,0 - 196,0 см), а середній ІМТ - 25,9 кг/м² (діапазон 20,3 - 29,9 кг / м²).</p>
20. Результати ефективності	<p>Фармакокінетичні результати: ФК параметри Т-705 середне арифметичне та SD в плазмі та сечі після перорального прийому доз Т-705а 600 мг або 800 мг два рази на день протягом 2 днів, а потім один</p>

раз на добу протягом 3 днів представлені в наступній таблиці.

Pharmacokinetic Parameters	6 X 100 mg Dose Group 1		8 X 100 mg Dose Group 2	
	Day 1 Mean ± SD (N)	Day 5 Mean ± SD (N)	Day 1 Mean ± SD (N)	Day 5 Mean ± SD (N)
C _{max} ##(µg/mL)	22.0 (19.0) (6)	23.9 (22.9) (6)	28.4 (33.7) (6)	34.5 (33.7) (6)
T _{max} # (hr)	0.50 (0.50, 1.00) (6)	0.62 (0.50, 0.76) (6)	0.50 (0.50, 0.88) (6)	0.52 (0.50, 0.75) (6)
AUC ₀₋₁₂ ##(µg*hr/mL)	44.10 (28.08) (6)	71.34 (34.32) (6)	60.98 (29.52) (6)	131.54 (39.56) (6)
AUC ₀₋₂₄ ##(µg*hr/mL)	N.A. @ (6)	73.18 (37.28) (6)	N.A. @ (6)	140.37 (43.04) (6)
AUC _{0-∞} ##(µg*hr/mL)	43.84 (28.73) (6)	72.93 (37.48) (6)	60.97 (29.52) (6)	140.17 (43.17) (6)
AUC _{inf} ##(µg*hr/mL)	44.11 (28.63) (6)	73.27 (37.34) (6)	61.19 (29.62) (6)	140.81 (42.98) (6)
t _{1/2} (hr)	1.39 ± 0.23 (6)	1.93 ± 0.53 (6)	1.49 ± 0.12 (6)	2.50 ± 0.27 (6)
K _{el} (1/hr)	0.51 ± 0.09 (6)	0.38 ± 0.09 (6)	0.47 ± 0.04 (6)	0.28 ± 0.03 (6)
AUCR	0.99 ± 0.01 (6)	1.00 ± 0.00 (6)	1.00 ± 0.00 (6)	1.00 ± 0.01 (6)
AUMC (µg*hr*hr/mL)	96.25 ± 46.01 (6)	245.48 ± 148.19 (6)	131.68 ± 40.37 (6)	617.53 ± 348.50 (6)
MRT _{total} (hr)	2.07 ± 0.46 (6)	2.98 ± 0.75 (6)	2.13 ± 0.17 (6)	3.97 ± 0.56 (6)
CL/F (L/hr)	14.16 ± 4.49 (6)	8.73 ± 3.41 (6)	13.48 ± 3.43 (6)	6.11 ± 2.36 (6)
V _d /F (L)	27.25 ± 5.39 (6)	22.55 ± 4.72 (6)	28.59 ± 6.26 (6)	21.40 ± 6.89 (6)

T_{max} is presented as Median (Min, Max)
C_{max}, AUC₀₋₁₂, AUC₀₋₂₄, AUC_{0-∞}, and AUC_{inf} are presented as geometric mean (CV)
@ Not Available
Source: Tables 14.2.1.2.1 through 14.2.1.2.4

T-705 швидко всмоктувався, з'являючись у зразках через 0,25 години, і досягав максимуму близько через 0,5 години. Плазмові концентрації після прийому 800 мг були вищими, ніж після прийому 600 мг, причому найбільша різниця спостерігалася 3-го дня. Концентрації, як правило, були нижче межі кількісного визначення (BLQ) через 48 годин після прийому дози 5-го дня 600 мг (BID, QD) та 800 мг (BID, QD).

T_{max} T-705 становив приблизно 0,5 години для 1 та 5 днів та для обох груп доз. C_{max} та AUC (всі розрахунки AUC) збільшувались із дозою, очевидно, дозо-залежним чином. T_{1/2} був майже постійним в обох групах на 1-й день (1,39 та 1,49 години), але, як виявилось, трохи збільшився на 5-й день для обох груп (1,93 та 2,50 години). CL/F та V_d/F були співвідносними між групами доз кожного дня. Однак CL/F у 1-й день коливався від 13,48 до 14,16 л/год після 600 мг (BID, QD) та 800 мг (BID, QD), але коливався в межах від 6,11 до 8,73 л/год на 5 день.

Середні ФК показники Т-705М1 в плазмі представлені в наступній таблиці.

Pharmacokinetic Parameters	6 X 100 mg Dose Group 1		8 X 100 mg Dose Group 2	
	Day 1 Mean \pm SD (N)	Day 5 Mean \pm SD (N)	Day 1 Mean \pm SD (N)	Day 5 Mean \pm SD (N)
C _{max} ##(µg/mL)	9.87 (20.9) (6)	7.21 (20.3) (6)	13.1 (23.8) (6)	8.10 (25.7) (6)
T _{max} # (hr)	0.76 (0.75, 2.00) (6)	1.01 (1.00, 2.00) (6)	1.00 (0.50, 1.07) (6)	1.00 (0.75, 2.22) (6)
AUC ₀₋₁₂ ##(µg*hr/mL)	34.69 (8.13) (6)	32.22 (2.11) (6)	50.59 (13.38) (6)	45.41 (12.68) (6)
AUC _{0-t} ##(µg*hr/mL)	34.67 (8.12) (6)	34.94 (4.05) (6)	50.56 (13.40) (6)	53.29 (14.36) (6)
AUC _{inf} ##(µg*hr/mL)	35.28 (8.56) (6)	35.14 (4.36) (6)	51.72 (13.00) (6)	51.66 (8.99) (4)
t _{1/2} (hr)	1.96 \pm 0.20 (6)	3.29 \pm 0.28 (6)	2.12 \pm 0.15 (6)	4.25 \pm 1.78 (4)
K _{el} (1/hr)	0.36 \pm 0.04 (6)	0.21 \pm 0.02 (6)	0.33 \pm 0.02 (6)	0.18 \pm 0.06 (4)
AUCR	0.98 \pm 0.01 (6)	0.99 \pm 0.00 (6)	0.98 \pm 0.01 (6)	0.99 \pm 0.00 (4)
AUMC _{inf} (µg*hr*hr/mL)	102.89 \pm 17.73 (6)	148.42 \pm 32.39 (6)	156.11 \pm 13.35 (6)	278.63 \pm 43.01 (6)
MRT _{total} (hr)	3.16 \pm 0.50 (6)	4.37 \pm 0.84 (6)	3.35 \pm 0.24 (6)	5.84 \pm 1.05 (4)

T_{max} is presented as Median (Min, Max)

C_{max}, AUC₀₋₁₂, AUC_{0-t}, and AUC_{inf} are presented as geometric mean (CV)

Subjects 11 and 15 did not have enough data points in the terminal phase to calculate k_{el}, therefore, k_{el}-dependent parameters are missing.

Source: Tables 14.2.2.2.1 through 14.2.2.2.4

Mean accumulation ratios indicated negligible accumulation at the end of the 5-day regimen.

T_{max} для Т-705М1 складав приблизно 0,75 - 1 годину для 1 та 5 днів після прийому в обох групах. C_{max} та АUC (всі розрахунки АUC) збільшувались із дозою дещо менше, ніж дозо-залежно. T_{1/2} був майже однаковим для обох груп на 1-й день (1,96 та 2,12 години), але, як виявилось, збільшився на 5-й день для обох груп (3,29 - 4,25 години).

У наступній таблиці наведено середні ФК показники у сечі для Т-705 та його метаболіту Т-705М1.

Pharmacokinetic Parameters	T-705		T-705M1	
	6 X 100 mg Dose Group 1 Mean \pm SD (N)	8 X 100 mg Dose Group 2 Mean \pm SD (N)	6 X 100 mg Dose Group 1 Mean \pm SD (N)	8 X 100 mg Dose Group 2 Mean \pm SD (N)
R _{max} (µg/hr)	96.43 \pm 39.07 (6)	208.19 \pm 113.69 (6)	63285.69 \pm 9236.02 (6)	58616.94 \pm 2608.36 (6)
T _{max} (Urine) (hr)	38.00 \pm 17.66 (6)	32.00 \pm 4.90 (6)	22.00 \pm 14.53 (6)	14.00 \pm 9.80 (6)
CL _r day 1 (0-12) (mL/hr)	14.80 \pm 4.86 (6)	21.31 \pm 7.95 (6)	19472.39 \pm 3979.49 (6)	13624.01 \pm 1791.39 (6)
CL _r day 5 (0-24) (mL/hr)	13.40 \pm 3.79 (6)	17.05 \pm 7.10 (6)	17443.80 \pm 2839.64 (6)	13301.21 \pm 1862.58 (6)

Source: Tables 14.2.3.2.1 and 14.2.3.2.2 and Tables 14.2.4.2.1 and 14.2.4.2.2

До останнього інтервалу збору на 6 день було відновлено приблизно 0,2% незміненого Т-705, введеного в 7 му доз. CL_r для Т-705 був подібним у групах для доз та днів (13,4 - 21,31 мл/год). Відновлення Т-705М1 становило майже 100% введеного Т-705а після прийому 600 мг (BID, QD) і 76% - після 800 мг (BID, QD). CL_r для Т-705М1 був високим (порівняно з клубочковою фільтрацією приблизно 100 мл/хв)

	і коливався від 13301 - 19472 мл/год, що вказує на наявність каналцевої секреції T-705M1.
21. Результати безпеки	Серйозних побічних явищ (СПЯ) не було, і жоден суб'єкт не припинив через ПЯ це дослідження. Загалом повідомили про 18 побічних явищ, що виникли під час лікування (TEAEs), у 11 (69%) з 16 пацієнтів, яким вводили дозу в цьому дослідженні. З цих 18 TEAEs дослідник вважав, що 9 можуть бути пов'язаними з досліджуванним препаратом, 6 – віддалено пов'язаними та 3 – не пов'язаними з досліджуванним препаратом. У цьому дослідженні найбільш часто повідомлялося про такі TEAEs: головний біль, біль та свербіж. Загалом, не спостерігалось тенденцій щодо змін, пов'язаних із дозою чи лікуванням, життєво важливих показників, показників фізикального обстеження, ЕКГ, змін кольору шкіри та нігтів або результатів репродуктивно-гормональних тестів.
22. Висновок (заключення)	<p>- Введення багаторазових пероральних доз T-705a до 800 мг (BID, QD), як визначено, загалом безпечно та добре переноситься здоровими чоловіками та жінками у цьому дослідженні.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Режим прийому 600 мг або 800 мг два рази на день протягом 2 днів з подальшим дозуванням один раз на добу протягом 3 днів давав піковий ефект на 3-й день, але з мінімальним накопиченням, що відбувався на 5-й день. • $t_{1/2}$ може дещо збільшитися з 1-го по 5-й день, в результаті чого прогнози, засновані на даних про одну дозу, знизять вплив на 5-й день приблизно на 50%. • Виведення незміненого T-705 з сечею становило приблизно 0,2%, що вказує на те, що ниркова екскреція незміненого T-705 є другорядним шляхом виведення. • Приблизно 100% від загальних доз T-705 після 600 мг (BID, QD) виділялося з сечею, а 76% - після прийому 800 мг (BID, QD), що вказує на те, що ниркова екскреція T-705M1 є основним шляхом виведення. • Біодоступність T-705a становить майже 100%, виходячи із виведення із сечею після введення 600 мг (BID, QD).

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

Підпис

/Підпис/

Дата

25.10.2020

Повне ім'я та посада

Др. Шифа Фархан Шайх МББС, МД

(Dr. Shifa Farhan Shaikh MBBS, MD)

Ведучий спеціаліст медичного та регуляторного департаменту

(Lead – Medico Regulatory Affairs)



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

REPORT ON CLINICAL TRIAL

1. Name of the Medicinal Product (Marketing Authorization No., if any)	AVIGAN (Favipiravir) 200 mg tablets
2. Applicant	Dr Reddy's Laboratories Ltd 8-2-337, Road No. 3, Banjara Hills, Hyderabad, Telangana - 500 034, India
3. Manufacturer	TOYAMA FACTORY FUJIFILM TOYAMA CHEMICAL CO. LTD. 4-1, Shimo-Okui 2-Chome, Toyama-shi, Toyama, Japan
4. Performed studies	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no if no, provide reasons
1) type of the medicinal product registered or to be registered	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier)
5. Full name of clinical trials, code number of clinical trial	T705aUS103b A Phase I Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multiple Oral Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Higher Doses of Favipiravir in Healthy Adult and Elderly Volunteers
6. Phase of clinical trial	Phase I,
7. Clinical trial was held	Scott Rasmussen, MD Celerion 621 Rose Street Lincoln, Nebraska 68502 Telephone: (402) 476-2811
	Celerion 2420 W. Baseline Road Tempe, Arizona 85283 Telephone: (602) 437-0097 From 08 November 2009 to 18 June 2010

8. Countries where the clinical trial was held	USA
9. Number of subjects	16
10. Objective and secondary goals of the clinical trial	<p>The primary objective of this study was:</p> <ul style="list-style-type: none"> • To evaluate the safety and tolerability of multiple oral doses of favipiravir for 5 days in healthy adult and elderly subjects. <p>The secondary objective was:</p> <ul style="list-style-type: none"> • To characterize the PK of multiple oral doses of favipiravir for 5 days in healthy adult and elderly subjects.
11. Clinical trial design	a multicenter, Phase I, randomized, double-blind, multiple dose, placebo-controlled study
12. Main entry criteria	<p>Subjects met the following criteria to be eligible for enrollment:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Healthy male or female adult subjects who characterized their own race and ethnicity as Caucasian (race), African-American (race), or Hispanic (ethnicity); 20 - 80 years of age (inclusive). 2. Subjects weighed at least 58 kg for males and 52 kg for females and had a body mass index (BMI) between 18.5 – 30 kg/m². 3. Subjects were non-smokers or non-users of tobacco products (for a minimum of 3 months prior to dosing). 4. Subjects were medically healthy with no clinically significant abnormal findings for physical examination, vital signs, electrocardiograms (ECGs), or clinical laboratory results, as deemed by the PI. 5. Male subjects, age 20 – 64 years that have had a vasectomy (at least 6 months prior to dosing) and presented documentation stating this (at screening) or documentation of zero sperm count within the past 3 months (priority was on male subjects who provided documentation of a vasectomy). Male subjects age 65 – 80 years agreed that they did not intend on fathering a child within 6 months after the last dose of the study drug, agreed to use an acceptable method of birth control during the entire study and for 6 months after the last dose of study drug, and agreed to not donate sperm during this time. 6. Females of non-childbearing potential were surgically sterile (bilateral tubal ligation with surgery at least 6 months prior to study, hysterectomy, or bilateral oophorectomy at least 6 months prior to study) or postmenopausal. Postmenopausal females were either ≥ 2 years postmenopausal, or, if < 2 years, had a screening FSH > 40 mIU/mL. 7. Subjects understood the requirements of the study and voluntarily consented to participate in the study.
13. Studied drug, posology, strength	At each dose level, 8 adult (20 – 64 years, inclusive) and 8 elderly (65 – 80 years, inclusive) subjects were to be enrolled, with 6 adult and 6 elderly subjects assigned to favipiravir and 2 adult and 2 elderly subjects assigned to placebo. A minimum of 4 adult males were to be enrolled in Groups 1 and 3 (adult) and a minimum of 4 elderly males were to be enrolled in Groups 2 and 4 (elderly). Dose groups are described below.

	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Group</th> <th colspan="2">Age</th> <th rowspan="2">Dose Level</th> <th colspan="2">Dose</th> </tr> <tr> <th></th> <th></th> <th>Day 1</th> <th>From Day 2 to Day 5</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>Adult</td> <td>20 – 64 years</td> <td rowspan="2">1</td> <td rowspan="2">1200 mg favipiravir (or matching placebo) twice daily (1200 mg BID) for 1 day</td> <td rowspan="2">800 mg favipiravir (or matching placebo) twice daily (800 mg BID) for 4 days</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Elderly</td> <td>65 – 80 years</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Adult</td> <td>20 – 64 years</td> <td rowspan="2">2</td> <td rowspan="2">1200 mg favipiravir (or matching placebo) twice daily (1200 mg BID) for 1 day</td> <td rowspan="2">800 mg favipiravir (or matching placebo) twice daily (800 mg BID) for 4 days</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Elderly</td> <td>65 – 80 years</td> </tr> </tbody> </table>						Group	Age		Dose Level	Dose				Day 1	From Day 2 to Day 5	1	Adult	20 – 64 years	1	1200 mg favipiravir (or matching placebo) twice daily (1200 mg BID) for 1 day	800 mg favipiravir (or matching placebo) twice daily (800 mg BID) for 4 days	2	Elderly	65 – 80 years	3	Adult	20 – 64 years	2	1200 mg favipiravir (or matching placebo) twice daily (1200 mg BID) for 1 day	800 mg favipiravir (or matching placebo) twice daily (800 mg BID) for 4 days	4	Elderly	65 – 80 years
	Group	Age		Dose Level	Dose																													
					Day 1	From Day 2 to Day 5																												
1	Adult	20 – 64 years	1	1200 mg favipiravir (or matching placebo) twice daily (1200 mg BID) for 1 day	800 mg favipiravir (or matching placebo) twice daily (800 mg BID) for 4 days																													
2	Elderly	65 – 80 years																																
3	Adult	20 – 64 years	2	1200 mg favipiravir (or matching placebo) twice daily (1200 mg BID) for 1 day	800 mg favipiravir (or matching placebo) twice daily (800 mg BID) for 4 days																													
4	Elderly	65 – 80 years																																
14. Comparator, dosage, posology, strength	The reference product was matching Placebo capsules																																	
15. Concomitant therapy	No concomitant medication or therapies (prescription or OTC) were to be administered throughout the study unless prescribed by the PI 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 volunteer was made, based on the time the medication was administered and its pharmacology and PK.																																	
16. Efficacy Endpoints	<p>The following PK parameters were calculated from the individual plasma concentration-time data of favipiravir and its metabolite, T-705M1, on Days 1 and 5 based on non-compartmental methods using WinNonlin® Professional 5.0.1:</p> <p>AUC0-t - The area under the plasma concentration-time curve, from time 0 to the last measurable concentration, as calculated by the linear trapezoidal method</p> <p>AUC0-12 - The area under the plasma concentration-time curve, from time 0 to 12 hours, as calculated by the linear trapezoidal method</p> <p>AUCinf - The area under the plasma concentration-time curve, from time 0 to infinity. AUCinf is calculated as the sum of AUC0-t plus the ratio of the last measurable plasma concentration to the elimination rate constant. Presented only for Day 1 following the first dose.</p> <p>AUCR - The ratio of AUC0-t/AUCinf.</p> <p>Cmax - Maximum measured plasma concentration over the time span specified.</p> <p>Tmax- Time of the maximum measured plasma concentration. If the maximum value occurs at more than 1 time point, Tmax is defined as the first time point with this value.</p> <p>CL/F - The apparent total body clearance after extravascular administration, calculated as Dose/AUCinf on Day 1 and as Dose/AUC0-12 on Day 5 (for parent only).</p> <p>Vd/F - The apparent space which drug distributes into, calculated as Dose/(kel*AUCinf) on Day 1 and Dose/(kel*AUC0-12) on Day 5 (for parent only).</p> <p>AUMC - The area under the first moment curve, calculated by the linear trapezoidal method.</p> <p>MRTor Mean residence time, calculated as the ratio of AUMCinf to AUCinf.</p> <p>kel Apparent first-order terminal elimination rate constant calculated from a semi-log plot of the plasma concentration-time curve. The parameter will be calculated by linear least-squares regression analysis using the maximum number of points in the terminal log-linear phase (e.g., 3 or more non-zero plasma concentrations which do not include Cmax). R2 must be 0.8 or greater.</p> <p>t1/2 Apparent first-order terminal elimination half-life will be calculated as 0.693/kel.</p> <p>Cmin Day 1 - Cmin Day 5*</p>																																	

	<p>C12 on Day 1 and C0 on Days 2 - 5. Accumulation Ratio* Accumulation ratio calculated for Days 2 – 5, Cmin/C12 Day 1. AUC Day 1 – AUC Day 5* AUC Day 1 – AUC Day 5 values will be estimated using the mechanism-based inhibition (MBI) simulation of plasma concentrations model followed by noncompartmental calculation using the trapezoidal rule (parent only). *Note: Accumulation PK parameters were summarized in separate parameter tables. All PK parameters were calculated using actual time from dosing. Concentration values below the limit of quantitation (BLQ) were displayed as BLQ in tables/listings. For the calculation of summary statistics and the PK parameters, BLQ values were treated as zero. Where available, data from placebo subjects were listed in the concentration tables along with subjects receiving the active drug, but were excluded from summary statistics and the calculation of PK parameters. No value for AUCinf, AUCR, AUMC, MRToral, t1/2, CL/F, or Vd/F was reported for cases that did not exhibit a terminal log-linear phase in the concentration-time profile and/or if t1/2 could not be otherwise calculated. In addition to volume (Vol) and concentration (Conc), the following PK parameters were presented for favipiravir and its metabolite, T-705M1, in urine on Days 1 – 6. SAS®Version 9.1 was used for the urine calculations. Aet'-t'' Amount excreted during each collection interval (t'-t''). Calculated by multiplying the urine concentration by the volume of urine collected for each interval. Cum Ae Total amount of drug excreted unchanged in the urine over the entire period of sample collection obtained by adding the amounts excreted over each collection interval. Re Rate of drug excretion during each collection interval. Obtained by dividing the amount of drug excreted in each collection interval by the time over which it was collected. Rmax Maximum rate of drug excretion. TRmax Time of the maximum excretion rate, defined as the midpoint of the collection interval during which Rmax occurred. CLr Renal clearance calculated as Aet'-t''/AUCt'-t'', using adjustments for the molecular weight of T-705M1. % dose excreted Percentage of favipiravir dose excreted unchanged, calculated as 100*Ae0-t/Dose, where Dose is the dose of the free base. Cum % dose excreted Cumulative urinary excretion percentage.</p>
<p>17. Safety Endpoints</p>	<p>Safety was evaluated by adverse event (AE), clinical laboratory, vital sign, physical examination, 12-lead electrocardiogram (ECG) assessments, reproductive endocrine tests for male subjects, and skin and nail discoloration assessment/photographs.</p>
<p>18. Statistical methods</p>	<p>Pharmacokinetics: Plasma and urine concentrations from subjects receiving active doses, and PK parameters of T-705 and T-705M1 were summarized by analyte, day, and dose group using descriptive statistics (sample size [N], arithmetic means, standard deviations [SD], standard error of the mean [SEM], coefficients of variation [CV%], minimum [min], maximum [max], and median). In addition, geometric means were calculated for Cmax and all AUC calculations. 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 separate group.</p>

19. Demographics of the studied population (gender, age, race as well)	32 Healthy male or female adult subjects who characterized their own race and ethnicity as Caucasian (race), African-American (race), or Hispanic (ethnicity); 20 - 80 years of age (inclusive).																																																																																				
20. Efficacy Results	Mean PK parameters on Days 1 and 5 after favipiravir 1200/600 mg BID or 1200/800 mg BID are presented below.																																																																																				
	<p>Day 1 and Day 5 Mean Pharmacokinetic Parameters for Favipiravir 1200/600 mg BID</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">PK Parameter</th> <th colspan="4">1200/600 mg BID Mean ± SD</th> </tr> <tr> <th>Day 1 Group 1 Adult (N=6)</th> <th>Day 5 Group 1 Adult (N=6)</th> <th>Day 1 Group 2 Elderly (N=6)</th> <th>Day 5 Group 2 Elderly (N=6)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC₀₋₁₂ (µg·hr/mL)</td> <td>137.82 (39.0)</td> <td>178.42 (68.8)</td> <td>140.75 (26.1)</td> <td>177.57 (36.4)</td> </tr> <tr> <td>AUC_{inf} (µg·hr/mL)</td> <td>145.52 (46.7)</td> <td>NC</td> <td>144.20 (27.5)</td> <td>NC</td> </tr> <tr> <td>AUC₀₋₄ (µg·hr/mL)</td> <td>137.69 (38.9)</td> <td>221.72 (95.4)</td> <td>140.67 (26.1)</td> <td>211.86 (42.1)</td> </tr> <tr> <td>AUC₀₋₁₂/70kg (µg·hr/mL)</td> <td>161.86 (36.9)</td> <td>209.55 (64.9)</td> <td>149.76 (30.4)</td> <td>188.93 (40.4)</td> </tr> <tr> <td>AUC_R</td> <td>0.95 ± 0.07</td> <td>NC</td> <td>0.98 ± 0.01</td> <td>NC</td> </tr> <tr> <td>CL/F (L/hr)</td> <td>8.90 ± 3.48</td> <td>3.87 ± 1.92</td> <td>8.58 ± 2.39</td> <td>3.58 ± 1.50</td> </tr> <tr> <td>CL/F/70kg (L/hr)</td> <td>7.54 ± 2.95</td> <td>3.26 ± 1.59</td> <td>8.15 ± 2.57</td> <td>3.41 ± 1.54</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (µg/mL)</td> <td>39.85 (20.5)</td> <td>31.27 (39.3)</td> <td>42.75 (29.1)</td> <td>29.10 (31.2)</td> </tr> <tr> <td>C_{max}/70kg (µg/mL)</td> <td>46.81 (17.2)</td> <td>36.73 (33.6)</td> <td>45.49 (33.3)</td> <td>30.96 (34.2)</td> </tr> <tr> <td>k_{el} (1/hr)</td> <td>0.34 ± 0.14</td> <td>0.24 ± 0.06</td> <td>0.33 ± 0.06</td> <td>0.22 ± 0.04</td> </tr> <tr> <td>T_{max} (hr)</td> <td>0.50 (0.50, 1.00)</td> <td>0.88 (0.50, 2.00)</td> <td>0.65 (0.50, 1.01)</td> <td>1.04 (0.73, 2.02)</td> </tr> <tr> <td>Vd/F (L)</td> <td>27.06 ± 2.98</td> <td>15.34 ± 4.63</td> <td>25.76 ± 3.21</td> <td>15.73 ± 4.01</td> </tr> <tr> <td>t_{1/2} (hr)</td> <td>2.53 ± 1.36</td> <td>3.14 ± 1.04</td> <td>2.16 ± 0.40</td> <td>3.20 ± 0.66</td> </tr> <tr> <td>T-705M1/favipiravir AUC₀₋₁₂ Ratio</td> <td>0.493 ± 0.2320</td> <td>0.226 ± 0.1243</td> <td>0.589 ± 0.1607</td> <td>0.259 ± 0.0872</td> </tr> <tr> <td>T-705M1/favipiravir C_{max} Ratio</td> <td>0.359 ± 0.1239</td> <td>0.159 ± 0.0908</td> <td>0.401 ± 0.1218</td> <td>0.164 ± 0.0596</td> </tr> </tbody> </table> <p>T_{max} is presented as median (min, max). AUC₀₋₄, AUC₀₋₁₂, AUC_{inf}, AUC₀₋₁₂/70kg, C_{max} and C_{max}/70kg are presented as geometric mean (geometric CV%). NC = Not Calculated Source: Tables 14.2.1.5 through 14.2.1.8</p>	PK Parameter	1200/600 mg BID Mean ± SD				Day 1 Group 1 Adult (N=6)	Day 5 Group 1 Adult (N=6)	Day 1 Group 2 Elderly (N=6)	Day 5 Group 2 Elderly (N=6)	AUC ₀₋₁₂ (µg·hr/mL)	137.82 (39.0)	178.42 (68.8)	140.75 (26.1)	177.57 (36.4)	AUC _{inf} (µg·hr/mL)	145.52 (46.7)	NC	144.20 (27.5)	NC	AUC ₀₋₄ (µg·hr/mL)	137.69 (38.9)	221.72 (95.4)	140.67 (26.1)	211.86 (42.1)	AUC ₀₋₁₂ /70kg (µg·hr/mL)	161.86 (36.9)	209.55 (64.9)	149.76 (30.4)	188.93 (40.4)	AUC _R	0.95 ± 0.07	NC	0.98 ± 0.01	NC	CL/F (L/hr)	8.90 ± 3.48	3.87 ± 1.92	8.58 ± 2.39	3.58 ± 1.50	CL/F/70kg (L/hr)	7.54 ± 2.95	3.26 ± 1.59	8.15 ± 2.57	3.41 ± 1.54	C _{max} (µg/mL)	39.85 (20.5)	31.27 (39.3)	42.75 (29.1)	29.10 (31.2)	C _{max} /70kg (µg/mL)	46.81 (17.2)	36.73 (33.6)	45.49 (33.3)	30.96 (34.2)	k _{el} (1/hr)	0.34 ± 0.14	0.24 ± 0.06	0.33 ± 0.06	0.22 ± 0.04	T _{max} (hr)	0.50 (0.50, 1.00)	0.88 (0.50, 2.00)	0.65 (0.50, 1.01)	1.04 (0.73, 2.02)	Vd/F (L)	27.06 ± 2.98	15.34 ± 4.63	25.76 ± 3.21	15.73 ± 4.01	t _{1/2} (hr)	2.53 ± 1.36	3.14 ± 1.04	2.16 ± 0.40	3.20 ± 0.66	T-705M1/favipiravir AUC ₀₋₁₂ Ratio	0.493 ± 0.2320	0.226 ± 0.1243	0.589 ± 0.1607	0.259 ± 0.0872	T-705M1/favipiravir C _{max} Ratio	0.359 ± 0.1239	0.159 ± 0.0908	0.401 ± 0.1218	0.164 ± 0.0596
PK Parameter	1200/600 mg BID Mean ± SD																																																																																				
	Day 1 Group 1 Adult (N=6)	Day 5 Group 1 Adult (N=6)	Day 1 Group 2 Elderly (N=6)	Day 5 Group 2 Elderly (N=6)																																																																																	
AUC ₀₋₁₂ (µg·hr/mL)	137.82 (39.0)	178.42 (68.8)	140.75 (26.1)	177.57 (36.4)																																																																																	
AUC _{inf} (µg·hr/mL)	145.52 (46.7)	NC	144.20 (27.5)	NC																																																																																	
AUC ₀₋₄ (µg·hr/mL)	137.69 (38.9)	221.72 (95.4)	140.67 (26.1)	211.86 (42.1)																																																																																	
AUC ₀₋₁₂ /70kg (µg·hr/mL)	161.86 (36.9)	209.55 (64.9)	149.76 (30.4)	188.93 (40.4)																																																																																	
AUC _R	0.95 ± 0.07	NC	0.98 ± 0.01	NC																																																																																	
CL/F (L/hr)	8.90 ± 3.48	3.87 ± 1.92	8.58 ± 2.39	3.58 ± 1.50																																																																																	
CL/F/70kg (L/hr)	7.54 ± 2.95	3.26 ± 1.59	8.15 ± 2.57	3.41 ± 1.54																																																																																	
C _{max} (µg/mL)	39.85 (20.5)	31.27 (39.3)	42.75 (29.1)	29.10 (31.2)																																																																																	
C _{max} /70kg (µg/mL)	46.81 (17.2)	36.73 (33.6)	45.49 (33.3)	30.96 (34.2)																																																																																	
k _{el} (1/hr)	0.34 ± 0.14	0.24 ± 0.06	0.33 ± 0.06	0.22 ± 0.04																																																																																	
T _{max} (hr)	0.50 (0.50, 1.00)	0.88 (0.50, 2.00)	0.65 (0.50, 1.01)	1.04 (0.73, 2.02)																																																																																	
Vd/F (L)	27.06 ± 2.98	15.34 ± 4.63	25.76 ± 3.21	15.73 ± 4.01																																																																																	
t _{1/2} (hr)	2.53 ± 1.36	3.14 ± 1.04	2.16 ± 0.40	3.20 ± 0.66																																																																																	
T-705M1/favipiravir AUC ₀₋₁₂ Ratio	0.493 ± 0.2320	0.226 ± 0.1243	0.589 ± 0.1607	0.259 ± 0.0872																																																																																	
T-705M1/favipiravir C _{max} Ratio	0.359 ± 0.1239	0.159 ± 0.0908	0.401 ± 0.1218	0.164 ± 0.0596																																																																																	
	<p>Day 1 and Day 5 Mean Pharmacokinetic Parameters for Favipiravir 1200/800 mg BID</p>																																																																																				

PK Parameter	1200/800 mg BID Mean ± SD			
	Day 1 Group 3 Adult (N=6)	Day 5 Group 3 Adult (N=6)	Day 1 Group 4 Elderly (N=6)	Day 5 Group 4 Elderly (N=6)
AUC ₀₋₁₂ (µg·hr/mL)	114.46 (24.3)	362.19 (23.0)	156.69 (35.7)	409.14 (73.1)
AUC _{inf} (µg·hr/mL)	116.43 (25.8)	NC	161.07 (38.5)	NC
AUC _{0-t} (µg·hr/mL)	114.41 (24.3)	525.28 (32.1)	156.50 (35.6)	572.95 (94.6)
AUC _{0-12/70kg} (µg·hr/mL)	144.064 (19.4)	455.86 (22.3)	188.20 (26.4)	439.19 (61.7)
AUC _R	0.98 ± 0.01	NC	0.97 ± 0.03	NC
CL/F (L/hr)	10.56 ± 2.34	2.26 ± 0.51	7.87 ± 2.78	2.44 ± 2.20
CL/F/70kg (L/hr)	8.33 ± 1.59	1.79 ± 0.39	7.18 ± 2.01	2.16 ± 1.72
C _{max} (µg/mL)	37.39 (12.9)	47.60 (15.0)	52.67 (30.1)	54.99 (50.6)
C _{max} /70kg (µg/mL)	47.06 (10.9)	59.91 (19.0)	56.54 (21.1)	59.03 (40.2)
k _{el} (1/hr)	0.36 ± 0.06	0.18 ± 0.01	0.34 ± 0.10	0.20 ± 0.06
T _{max} (hr)	0.75 (0.50, 0.85)	1.00 (0.75, 6.00)	0.50 (0.25, 1.00)	1.00 (0.50, 2.00)
Vd/F (L)	28.79 ± 2.44	12.40 ± 2.59	22.83 ± 3.72	10.93 ± 5.69
t _{1/2} (hr)	1.96 ± 0.37	3.83 ± 0.24	2.19 ± 0.68	3.61 ± 0.70
T-705M1/favipiravir AUC ₀₋₁₂ Ratio	0.635 ± 0.1312	0.147 ± 0.0332	0.574 ± 0.1460	0.180 ± 0.1165
T-705M1/favipiravir C _{max} Ratio	0.440 ± 0.0761	0.089 ± 0.0202	0.344 ± 0.0699	0.116 ± 0.0916

T_{max} is presented as median (min, max).
AUC_{0-t}, AUC₀₋₁₂, AUC_{inf}, AUC_{0-12/70kg}, C_{max} and C_{max}/70kg are presented as geometric mean (geometric CV%).
NC = Not Calculated
Source: Tables 14.2.1.5 through 14.2.1.8

Mean Pharmacokinetic Accumulation Parameters for Favipiravir

PK Parameter	Dose Group Mean ± SD			
	Group 1 1200/600 mg BID Adult (N=6)	Group 2 1200/600 mg BID Elderly (N=6)	Group 3 1200/800 mg BID Adult (N=6)	Group 4 1200/800 mg BID Elderly (N=6)
AUC Day 1 (µg·hr/mL)	414.46 (49.3)	396.93 (28.8)	290.13 (24.6)	458.35 (35.6)
AUC Day 2 (µg·hr/mL)	405.13 (71.1)	376.51 (38.8)	404.10 (41.7)	664.24 (55.5)
AUC Day 3 (µg·hr/mL)	375.81 (68.4)	355.91 (40.0)	558.23 (35.2)	747.82 (65.9)
AUC Day 4 (µg·hr/mL)	369.57 (66.8)	351.86 (40.4)	650.25 (27.1)	773.26 (67.9)
AUC Day 5 (µg·hr/mL)	367.88 (66.2)	350.30 (40.7)	693.49 (23.1)	784.44 (68.5)
C _{min} Day 1 (µg/mL)	2.15 ± 2.69	1.18 ± 0.76	0.77 ± 0.77	1.56 ± 1.76
C _{min} Day 2 (µg/mL)	11.10 ± 11.87	8.99 ± 4.60	6.18 ± 4.07	11.72 ± 10.20
C _{min} Day 3 (µg/mL)	10.06 ± 11.85	6.94 ± 3.70	10.20 ± 5.08	17.51 ± 12.98
C _{min} Day 4 (µg/mL)	8.94 ± 10.70	6.69 ± 3.26	13.94 ± 5.44	21.09 ± 13.17
C _{min} Day 5 (µg/mL)	8.24 ± 9.53	6.40 ± 3.20	17.74 ± 6.14	23.78 ± 14.29
Ratio Day 2	7.65 ± 2.50	8.63 ± 3.42	9.32 ± 2.31	10.12 ± 5.12
Ratio Day 3	5.65 ± 1.08	6.59 ± 2.84	16.86 ± 6.30	17.02 ± 11.07
Ratio Day 4	5.27 ± 1.37	6.71 ± 3.74	25.15 ± 10.67	23.44 ± 17.52
Ratio Day 5	5.54 ± 2.07	6.60 ± 4.40	33.13 ± 16.10	25.60 ± 18.99

AUC Day 1 – Day 5 were estimated using the MBI simulation of plasma concentrations model followed by non-compartmental analysis calculation and are presented as geometric mean (geometric CV%).
C_{min} Day 1 is the concentration at Hour 12 on Day 1 and C_{min} Day 2 – 5 are the concentrations at Hour 0 on Days 2 – 5.
Ratios are C_{min} Day 2 – 5/C_{min} Day 1.
Source: Tables 14.2.1.9 through 14.2.1.12

201

On Day 1, after a single 1200 mg dose, favipiravir AUC₀₋₁₂, AUC_{inf}, AUC_{0-t}, and C_{max} were similar between all 4 groups, but appeared slightly higher in the 1200/800 mg BID, Elderly group. Kel and t_{1/2} were also similar between all groups, as was V_d/F. CL/F appeared to be slightly higher in the 1200/800 mg BID, Adult group. T_{max} was also similar across all groups.

On Day 5, after multiple doses, favipiravir AUC₀₋₁₂, AUC_{0-t}, and C_{max} were higher in the 1200/800 mg BID groups than in the 1200/600 mg BID groups, and appeared slightly higher in the 1200/800 mg BID, Elderly group than in the 1200/800 mg BID, Adult group. The observed age-related differences were attenuated when exposure parameters were adjusted for differences in body weight as the elderly subjects were on average lighter than the adult subjects. Kel and t_{1/2} appeared to be lower and longer, respectively, on Day 5 compared to Day 1 and in the 1200/800 mg BID groups compared to 1200/600 mg BID groups. Elimination rates did not appear to be age dependent. The change in elimination rate constants with the different dose levels may indicate nonlinear PK for favipiravir, since the elimination rate constants would not be expected to change with dose or exposure with linear PK. V_d/F and CL/F appeared to be slightly lower in the 1200/800 mg BID groups, but not age dependent. The differences of T-705M1/favipiravir AUC₀₋₁₂ ratio among all groups were not apparently significant. Moreover, CL/F/70kg was similar among all groups on Day 1, but slightly lower on Day 5 in the 1200/800 mg BID groups.

These findings suggest that the metabolism of favipiravir by aldehyde oxidase is not affected by age. Median T_{max} on Day 5 was similar across all groups but slightly longer on Day 5 (0.88 - 1.04 hours) than on Day 1 (0.5 - 0.75 hours).

Accumulation, based on mean simulated AUC Day 1 through AUC Day 5, was negligible in the 1200/600 mg BID groups (88%, calculated as 100% mean · AUC Day 5/mean AUC Day 1), but in the 1200/800 mg BID groups (239% in adults and 171% in elderly adults), favipiravir accumulated over the 5-day treatment period. Day 5 exposure was the highest in the 1200/800 mg BID, Elderly group, but Ratio Day 5 indicated similar accumulation relative to Day 1 exposure in both 1200/800 mg BID groups. Ratio on Day 5 (C_{min} Day 5/C_{min} Day 1) indicated 6 - 33-fold-accumulation and appeared to overestimate the accumulation compared to the AUC Day 1 - 5 predictions.

In the statistical comparisons for favipiravir exposure between adult and elderly subjects, no clear age-related trends could be discerned, as slightly higher exposure was seen on Day 1 in the elderly subjects, slightly lower exposure was observed in the 1200/600 mg BID, Elderly group on Day 5, and again slightly higher exposure was observed in the 1200/800 mg BID, Elderly group on Day 5. The opposite trends in exposure differences may be due to the small number of subjects studied, the variability observed, and/or the apparently unequal variance between the age groups.

No significant difference in favipiravir AUC₀₋₁₂ between adult and elderly subjects was discerned, as the 90% CIs contained 100% and geometric LSM ratios did not exceed 125%.

The geometric LSM ratio for C_{max} on Day 1 was 123% with a 90% CI of 104% to 145%, indicating a statistically significant but not clinically meaningful higher peak exposure on Day 1 in the elderly subjects. These differences were attributed to differences in body weight between the elderly and adult subjects. Weight-adjusted parameters were not significantly different between age groups.

On Days 1 and 5, after multiple doses of favipiravir, respectively, mean T-705M1 AUC₀₋₁₂, AUC_{inf} (Day 1 only), AUC_{0-t}, and C_{max} were apparently higher in the 1200/800 mg BID groups than in the 1200/600 mg BID groups within age groups. The exposure in the elderly subjects appeared to be slightly higher than that in the adult subjects at the same dose level. These differences were reduced in magnitude when exposure parameters were adjusted for body

weight. K_{el} and $t_{1/2}$ appeared to be lower and longer, respectively, in the 1200/800 mg BID groups, but not age dependent. The apparent differences in T-705M1 kinetics may be a result of nonlinear formation or elimination of the metabolite. T_{max} was similar across all groups but appeared to be up to 1 hour later on Day 5 than on Day 1.

T-705M1 accumulation, based upon Ratio Days 2 – 5, was similar on Days 3 - 5 after favipiravir 1200/600 mg BID, but continued to increase with repeat dosing on Days 3 - 5 after 1200/800 mg BID.

The AUC₀₋₁₂ of T-705M1 was consistently statistically significantly higher (approximately 30% higher) in elderly subjects compared to adult subjects. C_{max} was also slightly higher (12 - 30%) in elderly subjects, but only statistically significantly higher in the 1200/800 mg BID, Elderly group. Weight-adjusted parameters were only 2 -16% higher in the elderly subjects and not significantly different between age groups in any of the comparisons.

Based on the safety profile for favipiravir, the differences in exposure between adult and elderly subjects do not appear to be clinically meaningful, i.e., no dose adjustment for the elderly is expected to be necessary.

Cumulative percentages of the total of the doses administered excreted into urine were calculated for each interval. By the last collection interval, on average approximately 0.3 - 0.4% of the dose was recovered as unchanged favipiravir. On average, approximately 54 – 66% of the dose was recovered as T-705M1. T-705M1 CL_r appeared to be slightly lower, possibly due to higher exposures of T-705M1 and reduced renal function with age, for elderly subjects compared to adult subjects, except for the 1200/600 mg BID, Elderly group on Day 5. CL_r on Days 1 and 5 for T-705M1 was high compared to average glomerular filtration (100 mL/min) and may reflect tubular secretion of T-705M1.

Mean RP values were similar between groups (means ranged 0.8053 – 0.8459) and similar between individuals within groups (%CV ranged 3.2 – 4.8%). The large range of RP values observed in different strains of rats (0.108 – 0.922)⁴ was not evident in this small human population studied. Plots of T-705M1/favipiravir AUC ratios and C_{max} ratios show increasing AUC ratios with increasing RP trends which were more visible in the 1200/800 mg BID groups. However, RP values were similar between individuals, the number of subjects per treatment was low, and correlations were generally poor.

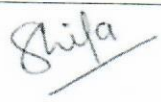
Only a limited number of subjects were heterozygous for 3 of the polymorphic variants of AOX1. These subjects had T-705M1/favipiravir AUC and C_{max} ratios, as well as RP values, which were not apparently different from the subjects exhibiting the common AOX1 alleles. Due to the low incidence of the variants in this sample, no clear trends could be discerned relating AOX1 polymorphisms to aldehyde oxidase enzyme activity as reflected by RP value or the ability to metabolize favipiravir as reflected by the T-705 M1/favipiravir AUC and C_{max} ratios.

The MBI-PK model was able to adequately fit the adult and elderly subject data at both dose levels. T-705M1/favipiravir AUC₀₋₁₂ and C_{max} ratios were used in this study as an indicator of metabolic activity. For all groups, Day 5 T-705M1/favipiravir ratios were lower than those on Day 1. Within each dose level, metabolite to parent ratios were reduced similarly by adults and elderly alike, while a more pronounced shift from Day 1 to Day 5 was noted in the 200/800 mg BID groups. There was no apparent change in CL_r from Day 1 to Day 5, so the change in metabolite to parent from Day 1 to Day 5 is likely not due to a change in renal clearance of the metabolite. These observations are indicative that age does not effect the mechanism-based inhibition associated with aldehyde oxidase with favipiravir.

<p>21. Safety Results</p>	<p>There were no serious AEs in this study and no subject was discontinued due to an AE. A total of 27 TEAEs were reported by 16 of 32 (50%) subjects overall, with similar incidence across all dose groups, including placebo. Three (3) TEAEs were moderate in severity (arthralgia, headache, and insomnia); all other TEAEs were mild. The most frequently reported TEAEs were headache (9 events in adults only) and constipation (4 events in elderly subjects only). Most TEAEs resolved within about 4 days of onset and all were resolved within 9.5 days of onset. The PI considered 18 TEAEs to be possibly related to the study drug and the remaining 9 to be remotely related or unrelated.</p> <p>Analysis of Adverse Events</p> <p>Headache was reported 9 times by 7 (22%) subjects overall, including 3 adults each in the 1200/800 mg favipiravir BID and placebo groups, and 1 adult subject in the 1200/600 mg BID group. No elderly subjects reported headaches. Of the 9 episodes of headache, 8 were mild in severity and 1 (placebo) was moderate. The PI considered all 9 episodes of headache at least possibly related to the study drug.</p> <p>Mild constipation was reported 4 times by 3 (9%) subjects overall, including 2 elderly subjects in the placebo group and 1 elderly subject in the 1200/800 mg favipiravir BID group.</p> <p>No adult subjects reported constipation. The PI considered all 4 episodes of constipation at least possibly related to the study drug.</p> <p>All remaining AEs were reported by 2 or fewer subjects each ($\leq 6\%$). Of these, the PI considered the following AEs to be at least possibly related to study drug (dose group in parenthesis): abdominal pain (placebo, Elderly), back pain (placebo, Elderly), dysgeusia (favipiravir 1200/600 mg BID, Adult), and nasal congestion (placebo, Adult).</p> <p>Subject 7 (favipiravir 1200/600 mg BID, Adult) received sulfamethoxazole 800/ trimeth 160 and pseudo 60/ triprolidine for treatment of sinusitis; these medications were administered at least 20 days after the final dose of favipiravir. Subject 25 (favipiravir 1200/800 mg BID, Elderly) received ibuprofen on Day 5 and acetaminophen on Day 6 for treatment of arthralgia. These concomitant medications administered to Subjects 7 and 25 were not considered to have an effect on PK assessments. Subject 30 (placebo, Elderly) received acetaminophen for treatment of upper respiratory infection. No other concomitant medications were administered in this study. Prune juice was administered to 3 subjects for treatment of constipation, ice pack was given to 1 subject for arthralgia, and warm pack was given to 1 subject for back pain and 1 subject (predose) for skin laceration. No other non-drug therapies were administered during the study.</p>
<p>22. Conclusions</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Geometric mean favipiravir AUC_{0-12/70kg} and C_{max/70kg} were not statistically significantly different between age groups for both dose levels on both days. • Geometric mean T-705M1 AUC_{0-12/70kg} and C_{max/70kg} were 2 – 16% higher, but not statistically significantly, in elderly subjects compared to adult subjects at both dose levels. • Although slightly higher weight-adjusted T-705M1 exposures in elderly subjects were observed between age groups, the differences were not significant and do not appear to be clinically meaningful. • No apparent age effect was observed on the extent of mechanism-based inhibition associated with favipiravir metabolism. • Absorption rates (based upon T_{max}) and elimination rates (based upon t_{1/2}) did not appear to be age dependent. • By the last urine collection interval, on average approximately 0.3 – 0.4% of the dose was recovered as unchanged favipiravir and 54 – 66% of the dose was recovered as T-705M1. • RP values correlated weakly with AUC and C_{max} ratios of metabolite to favipiravir in this study.

	<ul style="list-style-type: none"> • AOX1 alleles had no apparent relationship with metabolite to favipiravir AUC and Cmax ratios, which may have been due to the low incidence of variants in the subjects in this study. • No safety concerns were identified in AE, clinical laboratory, ECG, or vital sign results following administration of favipiravir to healthy adult and elderly subjects in this study. • Asymptomatic elevations in serum uric acid were observed in this study; the elevations were small and reversible and will be followed in future studies. • No dose- or treatment-related trends for any testicular endocrine parameters were observed. • Favipiravir appeared to be equally well tolerated by the healthy adult and elderly subjects 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



Розроблено Регістраційним
 Департаментом 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	T705aUS103b Дослідження фази I, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, багаторазове пероральне введення фавіпіравіру для оцінки безпеки, переносимості та фармакокінетики вищих доз фавіпіравіру у здорових дорослих добровольців та особі похилого віку
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I,
7. Період проведення клінічного випробування	Scott Rasmussen, MD Celerion 621 Rose Street Lincoln, Nebraska 68502 Telephone: (402) 476-2811

8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Celerion 2420 W. Baseline Road Tempe, Arizona 85283 Telephone: (602) 437-0097 3 08 листопада 2009 року по 18 червня 2010 року
9. Кількість досліджуваних	США
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	16
11. Дизайн клінічного випробування	Основною метою цього дослідження було: • Оцінити безпеку та переносимість багаторазових пероральних доз фавіпіравіру протягом 5 днів у здорових дорослих та людей похилого віку. Вторинною метою було: • Охарактеризувати ФК багаторазових пероральних доз фавіпіравіру протягом 5 днів у здорових дорослих та людей похилого віку.
12. Основні критерії включення	Багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, багаторазове, плацебо-контрольоване дослідження, фаза I.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Суб'єкти мали відповідати таким критеріям, щоб бути включеними в дослідження: 1. Здорові дорослі, чоловіки чи жінки які характеризувалися за етнічною приналежністю як кавказька (раса), афро-американська (раса) чи латиноамериканська (етнічна приналежність); 20 - 80 років (включно). 2. Суб'єкти мали вагу щонайменше 58 кг для чоловіків та 52 кг для жінок та мали індекс маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 30 кг/м ² . 3. Суб'єкти не палили або не споживачами тютюнових виробів (мінімум за 3 місяці до введення дози досліджуваного препарату). 4. Суб'єкти були здоровими з медичної точки зору, не маючи клінічно значущих відхилень при фізикальному обстеженні, оцінці життєво важливих показників, даних електрокардіограм (ЕКГ) або клініко-лабораторних результатів, як визначив дослідник. 5. Суб'єкти чоловічої статі, вік 20 - 64 років, яким зробили в анамнезі вазектомію (принаймні за 6 місяців до введення першої дози досліджуваного препарату) та надали документацію, що про це свідчить (на скринінгу), або документацію про нульову кількість сперми протягом останніх 3-х місяців (пріоритет надався чоловікам, які надавали документацію про проведення вазектомії). Суб'єкти чоловічої статі віком 65 - 80 років дали згоду, що вони не мають наміру зачати дитину протягом 6-ти місяців після отримання останньої дози досліджуваного препарату, так погодилися використовувати прийнятний метод контрацепції протягом усього дослідження та протягом 6 місяців після прийому останньої дози досліджуваного препарату і погодився не бути донорами сперми протягом цього часу. 6. Жінки, які втратили репродуктивну функцію, або були хірургічно стерильними (двостороння перев'язка маткових труб, принаймні за 6 місяців до дослідження, гістеректомія або двобічна оофоректомія принаймні за 6 місяців до дослідження) або в період постменопаузи. Жінки в постменопаузі

	були або ≥ 2 років після менопаузи, або, якщо < 2 роки, мали рівні ФСГ > 40 мМО/мл на момент скринінгу. 7. Особи розуміли вимоги дослідження та добровільно дали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.																					
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	На кожному рівні дози повинні бути включені 8 дорослих (від 20 до 64 років включно) та 8 осіб похилого віку (від 65 до 80 років включно), причому 6 дорослим та 6 пацієнтам похилого віку було призначено фавіпіравір та 2 дорослим та 2 пацієнтам похилого віку до плацебо. Щонайменше 4 дорослих чоловіків повинні були бути зараховані до груп 1 і 3 (дорослий), а мінімум 4 чоловіки похилого віку повинні бути зараховані до груп 2 і 4 (люди похилого віку). Групи доз описані нижче.																					
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Group</th> <th rowspan="2">Age</th> <th rowspan="2">Dose Level</th> <th colspan="2">Dose</th> </tr> <tr> <th>Day 1</th> <th>From Day 2 to Day 5</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>Adult 20 – 64 years</td> <td rowspan="2">1</td> <td rowspan="2">1200 mg favipiravir (or matching placebo) twice daily (1200 mg BID) for 1 day</td> <td rowspan="2">800 mg favipiravir (or matching placebo) twice daily (800 mg BID) for 4 days</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Elderly 65 – 80 years</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Adult 20 – 64 years</td> <td rowspan="2">2</td> <td rowspan="2">1200 mg favipiravir (or matching placebo) twice daily (1200 mg BID) for 1 day</td> <td rowspan="2">800 mg favipiravir (or matching placebo) twice daily (800 mg BID) for 4 days</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Elderly 65 – 80 years</td> </tr> </tbody> </table>	Group	Age	Dose Level	Dose		Day 1	From Day 2 to Day 5	1	Adult 20 – 64 years	1	1200 mg favipiravir (or matching placebo) twice daily (1200 mg BID) for 1 day	800 mg favipiravir (or matching placebo) twice daily (800 mg BID) for 4 days	2	Elderly 65 – 80 years	3	Adult 20 – 64 years	2	1200 mg favipiravir (or matching placebo) twice daily (1200 mg BID) for 1 day	800 mg favipiravir (or matching placebo) twice daily (800 mg BID) for 4 days	4	Elderly 65 – 80 years
Group	Age				Dose Level	Dose																
		Day 1	From Day 2 to Day 5																			
1	Adult 20 – 64 years	1	1200 mg favipiravir (or matching placebo) twice daily (1200 mg BID) for 1 day	800 mg favipiravir (or matching placebo) twice daily (800 mg BID) for 4 days																		
2	Elderly 65 – 80 years																					
3	Adult 20 – 64 years	2	1200 mg favipiravir (or matching placebo) twice daily (1200 mg BID) for 1 day	800 mg favipiravir (or matching placebo) twice daily (800 mg BID) for 4 days																		
4	Elderly 65 – 80 years																					
15. Супутня терапія	Референтному продукту відповідала капсула плацебо																					
16. Критерії оцінки ефективності	Протягом усього дослідження не слід застосовувати жодних супутніх лікарських препаратів або терапії (що відпускаються за рецептом або без рецепту), якщо це не призначено 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, приймалося рішення про доцільність продовження або припинення участі особи в дослідженні, виходячи з часу введення супутніх препаратів та їх фармакології та фармакокінетики.																					
17. Критерії оцінки безпеки	Наступні ФК параметри фавіпіравіру та його метаболіту, T-705M1 розраховували за індивідуальною концентрацією в плазмі відносно часових проміжків, на 1 та 5 день на основі некомпарметального методу з використанням WinNonlin® Professional 5.0.1: AUC _{0-t} - площа під кривою плазмової концентрації-часу від 0 год до останньої вимірюваної концентрації, розрахована лінійним трапецієподібним методом. AUC ₀₋₁₂ - площа під кривою плазмової концентрації-часу, від 0 до 12 годин, розрахована лінійним трапецієподібним методом AUC _{inf} - площа під кривою плазмової концентрації-часу від 0 год до нескінченності. AUC _{inf} обчислюється як сума AUC _{0-t} плюс відношення останньої вимірюваної концентрації в плазмі до константи швидкості елімінації. Представлено лише на 1-й день після прийому першої дози. AUCR - відношення AUC _{0-t} /AUC _{inf} . C _{max} - максимальна виміряна концентрація в плазмі протягом вказаного часового проміжку. T _{max} - час максимальної вимірюваної концентрації в плазмі. Якщо максимальне значення зустрічається більш ніж в 1 момент часу, T _{max} визначається як перший момент часу з цим значенням.																					

	<p>CL/F - Кліренс загальної маси основної речовин після парантерального введення, розрахований як доза/AUC_{inf} на 1-й день та як доза/AUC₀₋₁₂ на 5-й день (лише для основної речовини)</p> <p>Vd/F - видимий простір, в який розподіляється лікарський засіб, розрахований як доза/(kel * AUC_{inf}) у 1 день та доза / (kel * AUC₀₋₁₂) у 5 день (лише для основної речовини).</p> <p>AUMC - площа під кривою першого моменту, обчислена за лінійним трапецієподібним методом.</p> <p>MRT_{Total} середній час тривалості дії, розрахований як відношення AUMC_{inf} до AUC_{inf}.</p> <p>Kel розрахована константа швидкості кінцевого виведення першого порядку з напівлогарифма графіку кривої концентрації в плазмі і часу. Параметр буде обчислений за допомогою аналізу лінійної регресії найменших квадратів з використанням максимальної кількості точок в log-лінійній кінцевій фазі (наприклад, 3 або більше ненульових концентрацій у плазмі які не включають C_{max}).</p> <p>R2 повинен бути 0,8 або більше.</p> <p>t_{1/2} буде розраховано очевидний період напіввиведення з кінцевою точною першого порядку як 0,693 /kel.</p> <p>C_{min} день 1 - C_{min} день 5 *</p> <p>C₁₂ у 1 день та C₀ у дні 3-5.</p> <p>Співвідношення накопичення *</p> <p>Коефіцієнт накопичення, розрахований для 2 - 5 днів, C_{min}/C₁₂ 1 день.</p> <p>1 день AUC - День AUC 5 *</p> <p>День 1 AUC - Значення AUC 5-го дня будуть оцінені за допомогою моделювання на основі механізму інгібування (МВІ) на моделі концентрацій у плазмі крові некомпартментальним методом з використанням правил трапеції (лише для основної речовини).</p> <p>* Примітка: ФК параметрів накопичення була зведена в окремі таблиці параметрів.</p> <p>Всі ФК параметри розраховувались з використанням значень фактичного часу від дозування. Значення концентрації нижче межі кількісного визначення (BLQ) відображалися як BLQ у таблицях/списках. Для розрахунку підсумкової статистики ФК параметрів, значення BLQ трактувались як нульові.</p> <p>Там, де це було доступно, дані особи, які отримували плацебо, перераховувались у таблицях концентрацій разом із особами, які отримували активний препарат, але були виключені із підсумкової статистики та розрахунку ФК параметрів.</p> <p>Не повідомлялося про значення AUC_{inf}, AUCR, AUMC, MRT_{Total}, t_{1/2}, CL/F або Vd/F для випадків, що не мали кінцевої логарифмічної лінійної фази у профілі концентрації-часу та/або якщо t_{1/2} неможливо обчислити інакше.</p> <p>На додаток до об'єму (Vol) та концентрації (Conc) для фавіпіравіру та його метаболіту, T-705M1, у сечі були представлені наступні ФК параметри у дні 1 - 6. Для розрахунків з аналізу сечі використовували SAS®Version 9.1.</p> <p>Ae_{t-t'} сума, що виділяється протягом кожного інтервалу збору (t'-t"). Розраховується шляхом множення концентрації сечі на об'єм зібраної сечі для кожного інтервалу.</p>
--	--

	<p>Сум А_e загальна кількість препарату, що виводиться у незміненому вигляді із сечею за весь період збору зразків, отриманого шляхом додавання кількості, виділеної за кожен інтервал збору.</p> <p>Швидкість виведення препарату протягом кожного інтервалу прийому. Отримано шляхом ділення кількості лікарського засобу, що виділяється в кожному інтервалі збору, на час, протягом якого він був зібраний.</p> <p>R_{max} максимальна швидкість виведення препарату.</p> <p>TR_{max} час максимальної швидкості виведення, визначений як середина часового інтервалу збору, під час якого зафіксували R_{max}.</p> <p>CL_r нирковий кліренс, розрахований як A_{e0-t} / AUC_{0-t}, з використанням правок на молекулярну масу T-705M1.</p> <p>% виведеної дози</p> <p>Відсоток виділеної дози фавіпіравіру у незміненому вигляді, розрахований як 100 * A_{e0-t}/доза, де доза - це доза вільної основи.</p> <p>% виведеної кумулятивної дози</p> <p>Кумулятивний відсоток виведення з сечею.</p>																																																	
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Безпеку оцінювали за побічними явищами (ПЯ), клініко-лабораторними показниками, показниками життєвого важливих функцій, фізикальним обстеженням, оцінками електрокардіограм у 12 відведеннях (ЕКГ), репродуктивно-гормональних тестів для чоловіків, та оцінкою зміни кольору шкіри та нігтів / фотофіксація.</p>																																																	
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>32 здорових дорослих учасників дослідження чоловічої та жіночої статі, що самі визначили свою расову та етнічну приналежність як білі (за расовою приналежністю), афроамериканці (за расовою приналежністю) або латиноамериканці (за етнічною приналежністю); вік учасників дослідження становив від 20 до 80 років (включно).</p>																																																	
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Середні фармакокінетичні параметри в День 1 та День 5 після прийому фавіпіравіру в дозі 1200/600 мг два рази на добу або 1200/800 мг два рази на добу представлені нижче.</p> <p>Середні фармакокінетичні параметри в День 1 та День 5 після прийому фавіпіравіру в дозі 1200/600 мг два рази на добу</p> <table border="1" data-bbox="491 1429 1444 1933"> <thead> <tr> <th rowspan="2">ФК параметр</th> <th colspan="4">1200/600 мг два рази на добу</th> </tr> <tr> <th colspan="4">Середнє значення ± стандартне відхилення</th> </tr> <tr> <th></th> <th>День 1 Група 1 Дорослі особи (N = 6)</th> <th>День 5 Група 1 Дорослі особи (N = 6)</th> <th>День 1 Група 2 Особі похилого віку (N = 6)</th> <th>День 5 Група 2 Особі похилого віку (N = 6)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC₀₋₁₂ (мкг·год/мл)</td> <td>137,82 (39,0)</td> <td>178,42 (68,8)</td> <td>140,75 (26,1)</td> <td>177,57 (36,4)</td> </tr> <tr> <td>AUC_{inf} (мкг·год/мл)</td> <td>145,52 (46,7)</td> <td>НР</td> <td>144,20 (27,5)</td> <td>НР</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-t} (мкг·год/мл)</td> <td>137,69 (38,9)</td> <td>221,72 (95,4)</td> <td>140,67 (26,1)</td> <td>211,86 (42,1)</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-12/70} кг (мкг·год/мл)</td> <td>161,86 (36,9)</td> <td>209,55 (64,9)</td> <td>149,76 (30,4)</td> <td>188,93 (40,4)</td> </tr> <tr> <td>AUC_R</td> <td>0,95 ± 0,07</td> <td>НР</td> <td>0,98 ± 0,01</td> <td>НР</td> </tr> <tr> <td>CL/F (л/год)</td> <td>8,90 ± 3,48</td> <td>3,87 ± 1,92</td> <td>8,58 ± 2,39</td> <td>3,58 ± 1,50</td> </tr> <tr> <td>CL/F/70 кг (л/год)</td> <td>7,54 ± 2,95</td> <td>3,26 ± 1,59</td> <td>8,15 ± 2,57</td> <td>3,41 ± 1,54</td> </tr> </tbody> </table>	ФК параметр	1200/600 мг два рази на добу				Середнє значення ± стандартне відхилення					День 1 Група 1 Дорослі особи (N = 6)	День 5 Група 1 Дорослі особи (N = 6)	День 1 Група 2 Особі похилого віку (N = 6)	День 5 Група 2 Особі похилого віку (N = 6)	AUC ₀₋₁₂ (мкг·год/мл)	137,82 (39,0)	178,42 (68,8)	140,75 (26,1)	177,57 (36,4)	AUC _{inf} (мкг·год/мл)	145,52 (46,7)	НР	144,20 (27,5)	НР	AUC _{0-t} (мкг·год/мл)	137,69 (38,9)	221,72 (95,4)	140,67 (26,1)	211,86 (42,1)	AUC _{0-12/70} кг (мкг·год/мл)	161,86 (36,9)	209,55 (64,9)	149,76 (30,4)	188,93 (40,4)	AUC _R	0,95 ± 0,07	НР	0,98 ± 0,01	НР	CL/F (л/год)	8,90 ± 3,48	3,87 ± 1,92	8,58 ± 2,39	3,58 ± 1,50	CL/F/70 кг (л/год)	7,54 ± 2,95	3,26 ± 1,59	8,15 ± 2,57	3,41 ± 1,54
ФК параметр	1200/600 мг два рази на добу																																																	
	Середнє значення ± стандартне відхилення																																																	
	День 1 Група 1 Дорослі особи (N = 6)	День 5 Група 1 Дорослі особи (N = 6)	День 1 Група 2 Особі похилого віку (N = 6)	День 5 Група 2 Особі похилого віку (N = 6)																																														
AUC ₀₋₁₂ (мкг·год/мл)	137,82 (39,0)	178,42 (68,8)	140,75 (26,1)	177,57 (36,4)																																														
AUC _{inf} (мкг·год/мл)	145,52 (46,7)	НР	144,20 (27,5)	НР																																														
AUC _{0-t} (мкг·год/мл)	137,69 (38,9)	221,72 (95,4)	140,67 (26,1)	211,86 (42,1)																																														
AUC _{0-12/70} кг (мкг·год/мл)	161,86 (36,9)	209,55 (64,9)	149,76 (30,4)	188,93 (40,4)																																														
AUC _R	0,95 ± 0,07	НР	0,98 ± 0,01	НР																																														
CL/F (л/год)	8,90 ± 3,48	3,87 ± 1,92	8,58 ± 2,39	3,58 ± 1,50																																														
CL/F/70 кг (л/год)	7,54 ± 2,95	3,26 ± 1,59	8,15 ± 2,57	3,41 ± 1,54																																														

C_{\max} (мкг/мл)	39,85 (20,5)	31,27 (39,3)	42,75 (29,1)	29,10 (31,2)
$C_{\max}/70$ кг (мкг/мл)	46,81 (17,2)	36,73 (33,6)	45,49 (33,3)	30,96 (34,2)
K_{el} (1/год)	0,34 ± 0,14	0,24 ± 0,06	0,33 ± 0,06	0,22 ± 0,04
T_{\max} (год)	0,50 (0,50; 1,00)	0,88 (0,50; 2,00)	0,65 (0,50; 1,01)	1,04 (0,73; 2,02)
Vd/F (л)	27,06 ± 2,98	15,34 ± 4,63	25,76 ± 3,21	15,73 ± 4,01
$T_{1/2}$ (год)	2,53 ± 1,36	3,14 ± 1,04	2,16 ± 0,40	3,20 ± 0,66
Співвідношення AUC_{0-12} для Т- 705М1/фавіпіравір	0,493 ± 0,2320	0,226 ± 0,1243	0,589 ± 0,1607	0,259 ± 0,0872
Співвідношення C_{\max} для Т- 705М1/фавіпіравір	0,359 ± 0,1239	0,159 ± 0,0908	0,401 ± 0,1218	0,164 ± 0,0596
<p>Параметр T_{\max} представлений у вигляді медіани (мінімум, максимум). Параметри AUC_{0-t}, AUC_{0-12}, AUC_{inf}, $AUC_{0-12}/70$ кг, C_{\max} and $C_{\max}/70$ кг представлені у вигляді геометричних середніх значень (геометричний коефіцієнт варіації CV%). НР = не розраховано. Джерело: Таблиці 14.2.1.5 – 14.2.1.8.</p>				

Середні фармакокінетичні параметри в День 1 та День 5 після прийому фавіпіравіру в дозі 1200/800 мг два рази на добу

ФК параметр	1200/800 мг два рази на добу Середнє значення ± стандартне відхилення			
	День 1 Група 3 Дорослі особи (N = 6)	День 5 Група 3 Дорослі особи (N = 6)	День 1 Група 4 Особі похилого віку (N = 6)	День 5 Група 4 Особі похилого віку (N = 6)
AUC_{0-12} (мкг·год/мл)	114,46 (24,3)	362,19 (23,0)	156,69 (35,7)	409,14 (73,1)
AUC_{inf} (мкг·год/мл)	116,43 (25,8)	НР	161,07 (38,5)	НР
AUC_{0-t} (мкг·год/мл)	114,41 (24,3)	525,28 (32,1)	156,50 (35,6)	572,95 (94,6)
$AUC_{0-12}/70$ кг (мкг·год/мл)	144,064 (19,4)	455,86 (22,3)	168,20 (26,4)	439,19 (61,7)
AUC_R	0,98 ± 0,01	НР	0,97 ± 0,03	НР
CL/F (л/год)	10,56 ± 2,34	2,26 ± 0,51	7,87 ± 2,78	2,44 ± 2,20
CL/F/70 кг (л/год)	8,33 ± 1,59	1,79 ± 0,39	7,18 ± 2,01	2,16 ± 1,72
C_{\max} (мкг/мл)	37,39 (12,9)	47,60 (15,0)	52,67 (30,1)	54,99 (50,6)
$C_{\max}/70$ кг (мкг/мл)	47,06 (10,9)	59,91 (19,0)	56,54 (21,1)	59,03 (40,2)
K_{el} (1/год)	0,36 ± 0,06	0,18 ± 0,01	0,34 ± 0,10	0,20 ± 0,06
T_{\max} (год)	0,75 (0,50; 0,85)	1,00 (0,75; 6,00)	0,50 (0,25; 1,00)	1,00 (0,50; 2,00)
Vd/F (л)	28,79 ± 2,44	12,40 ± 2,59	22,83 ± 3,72	10,93 ± 5,69
$T_{1/2}$ (год)	1,96 ± 0,37	3,83 ± 0,24	2,19 ± 0,68	3,61 ± 0,70
Співвідношення AUC_{0-12} для Т- 705М1/фавіпіравір	0,635 ± 0,1312	0,147 ± 0,0332	0,574 ± 0,1460	0,180 ± 0,1165
Співвідношення C_{\max} для Т- 705М1/фавіпіравір	0,440 ± 0,0761	0,089 ± 0,0202	0,344 ± 0,0699	0,116 ± 0,0916

Параметр T_{max} представлений у вигляді медіани (мінімум, максимум).
 Параметри AUC_{0-t} , AUC_{0-12} , AUC_{inf} , $AUC_{0-12}/70$ кг, C_{max} and $C_{max}/70$ кг представлені у вигляді геометричних середніх значень (геометричний коефіцієнт варіації CV%).
 НР = не розраховано.
 Джерело: Таблиці 14.2.1.5 – 14.2.1.8.

Середні фармакокінетичні акумуляційні параметри фавіпіравіру

ФК параметр	1200/800 мг два рази на добу			
	Середнє значення ± стандартне відхилення			
	День 1 Група 3 Дорослі особи (N = 6)	День 5 Група 3 Дорослі особи (N = 6)	День 1 Група 4 Особи похилого віку (N = 6)	День 5 Група 4 Особи похилого віку (N = 6)
AUC_{0-12} (мкг·год/мл)	114,46 (24,3)	362,19 (23,0)	156,69 (35,7)	409,14 (73,1)
AUC_{inf} (мкг·год/мл)	116,43 (25,8)	НР	161,07 (38,5)	НР
AUC_{0-t} (мкг·год/мл)	114,41 (24,3)	525,28 (32,1)	156,50 (35,6)	572,95 (94,6)
$AUC_{0-12}/70$ кг (мкг·год/мл)	144,064 (19,4)	455,86 (22,3)	168,20 (26,4)	439,19 (61,7)
AUC_R	0,98 ± 0,01	НР	0,97 ± 0,03	НР
CL/F (л/год)	10,56 ± 2,34	2,26 ± 0,51	7,87 ± 2,78	2,44 ± 2,20
CL/F/70 кг (л/год)	8,33 ± 1,59	1,79 ± 0,39	7,18 ± 2,01	2,16 ± 1,72
C_{max} (мкг/мл)	37,39 (12,9)	47,60 (15,0)	52,67 (30,1)	54,99 (50,6)
$C_{max}/70$ кг (мкг/мл)	47,06 (10,9)	59,91 (19,0)	56,54 (21,1)	59,03 (40,2)
K_{el} (1/год)	0,36 ± 0,06	0,18 ± 0,01	0,34 ± 0,10	0,20 ± 0,06
T_{max} (год)	0,75 (0,50; 0,85)	1,00 (0,75; 6,00)	0,50 (0,25; 1,00)	1,00 (0,50; 2,00)
Vd/F (л)	28,79 ± 2,44	12,40 ± 2,59	22,83 ± 3,72	10,93 ± 5,69
$T_{1/2}$ (год)	1,96 ± 0,37	3,83 ± 0,24	2,19 ± 0,68	3,61 ± 0,70
Співвідношення AUC_{0-12} для Т- 705М1/фавіпіравіру	0,635 ± 0,1312	0,147 ± 0,0332	0,574 ± 0,1460	0,180 ± 0,1165
Співвідношення C_{max} для Т- 705М1/фавіпіравіру	0,440 ± 0,0761	0,089 ± 0,0202	0,344 ± 0,0699	0,116 ± 0,0916

Параметр T_{max} представлений у вигляді медіани (мінімум, максимум).
 Параметри AUC_{0-t} , AUC_{0-12} , AUC_{inf} , $AUC_{0-12}/70$ кг, C_{max} and $C_{max}/70$ кг представлені у вигляді геометричних середніх значень (геометричний коефіцієнт варіації CV%).
 НР = не розраховано.
 Джерело: Таблиці 14.2.1.5 – 14.2.1.8.

У День 1 після однократного прийому дози 1200 мг показники AUC_{0-12} , AUC_{inf} , AUC_{0-t} та C_{max} фавіпіравіру були подібними між усіма 4 групами, але виявились дещо вищими у групі осіб похилого віку з дозуванням 1200/800 мг два рази на добу. Константа швидкості елімінації (K_{el}) та період напіввиведення ($t_{1/2}$) також були подібними між усіма групами, як і розрахований передбачуваний об'єм розподілу (Vd/F). Розрахований передбачуваний кліренс (CL/F) виявився дещо вищим у групі дорослих осіб з дозуванням 1200/800 мг два рази на добу. Показник T_{max} також був подібним у всіх групах.

У День 5 після багатократного прийому препарату показники AUC_{0-12} , AUC_{0-t} та C_{max} фавіпіравіру були вищими в групах з дозуванням 1200/800 мг два рази на добу, ніж у групах з дозуванням 1200/600 мг два рази на добу, а також виявились дещо вищими в групі осіб похилого віку з дозуванням 1200/800 мг два рази на добу, ніж у групі дорослих осіб з дозуванням 1200/800 мг два рази на добу. Відзначені вікові відмінності зменшувались після поправки параметрів експозиції з урахуванням різниці у масі тіла, оскільки особи похилого віку були в середньому легшими, ніж дорослі особи. Показники K_{el} та $t_{1/2}$ виявились нижчими та довшими відповідно у День 5 порівняно з Днем 1 та в групах з дозуванням 1200/800 мг два рази на добу порівняно з групами з дозуванням 1200/600 мг два рази на добу. Виявилось, що швидкість елімінації не залежить від віку. Зміна констант швидкості елімінації при різних рівнях дозування може свідчити про нелінійну фармакокінетику фавіпіравіру, оскільки при лінійній фармакокінетиці не очікується зміна констант швидкості елімінації залежно від дозування або експозиції. Параметри Vd/F та CL/F виявились дещо нижчими в групах з дозуванням 1200/800 мг два рази на добу, але дані параметри не залежать від віку. Відмінності у співвідношенні показників AUC_{0-12} для T-705M1/фавіпіравіру між усіма групами, очевидно, не були суттєвими. Більше того, параметр $CL/F/70$ кг був подібним серед усіх груп у День 1, але був дещо нижчий у День 5 у групах з дозуванням 1200/800 мг два рази на добу.

Такі результати свідчать про те, що метаболізм фавіпіравіру під впливом альдегідоксидази не залежить від віку. Медіана показника T_{max} у День 5 була подібною у всіх групах, але була дещо довшою у День 5 (0,88-1,04 години), ніж у День 1 (0,5-0,75 години).

Накопичення, розраховане на основі середнього модельованого показника AUC у День 1 відносно середнього модельованого показника AUC у День 5, було незначним у групах з дозуванням 1200/600 мг два рази на добу (88%, розраховано наступним чином: $100\% \times$ середнє значення AUC у День 5 / середнє значення AUC у День 1), але в групах з дозуванням 1200/800 мг два рази на добу (239% у дорослих осіб та 171% в осіб похилого віку) фавіпіравір накопичувався впродовж 5-денного періоду лікування. Експозиція у День 5 була найвищою в групі осіб похилого віку з дозуванням 1200/800 мг два рази на добу, проте співвідношення у День 5 свідчило про подібне накопичення відносно експозиції у День 1 в обох групах з дозуванням 1200/800 мг два рази на добу. Співвідношення у День 5 (C_{min} у День 5 / C_{min} у День 1) свідчило про 6-33-кратне накопичення та, ймовірно, завищувало накопичення порівняно з прогнозами показників AUC у День 1-5.

При статистичному порівнянні експозиції фавіпіравіру серед дорослих осіб та осіб похилого віку чітких вікових тенденцій виявити не вдалося, оскільки у День 1 у осіб похилого віку відзначалась дещо вища експозиція, у День 5 у групі осіб похилого віку з дозуванням 1200/600 мг 2 рази на добу відзначалась дещо нижча експозиція, і знову в День 5 у групі осіб похилого віку з дозуванням 1200/800 мг два рази на добу відзначалась дещо вища експозиція. Суперечливі тенденції у відмінностях експозиції можуть бути зумовлені малою кількістю досліджуваних осіб, відзначеною

варіабельністю та/або очевидно неоднаковою різницею між віковими групами.

Суттєвої відмінності в показниках AUC_{0-12} фавіпіравіру між дорослими особами та особами похилого віку не було виявлено, оскільки 90% ДІ містили 100%, а співвідношення середніх геометричних значень, отриманих за допомогою методу найменших квадратів, не перевищували 125%.

Співвідношення середніх геометричних значень, отриманих за допомогою методу найменших квадратів, для C_{max} у День 1 становило 123% при 90% ДІ від 104% до 145%, що свідчить про статистично значущу, але клінічно несуттєву вищу пікову експозицію у День 1 у осіб похилого віку. Ці відмінності були пояснені різницею у масі тіла між особами похилого віку та дорослими особами. Параметри, скориговані з урахуванням маси тіла, суттєво не відрізнялись між віковими групами.

У День 1 та День 5 після багатократного прийому фавіпіравіру відповідно середні значення AUC_{0-12} , AUC_{inf} (тільки у День 1), AUC_{0-t} та C_{max} для T-705M1 виявились вищими у групах з дозуванням 1200/800 мг два рази на добу, ніж у групах з дозуванням 1200/600 мг два рази на добу в межах вікових груп. Експозиція у осіб похилого віку виявилася дещо вищою, ніж у дорослих осіб при тому ж рівні дозування. Ці відмінності зменшувались за величиною, коли параметри експозиції були скориговані відповідно до маси тіла. Показники K_{el} та $t_{1/2}$ виявились дещо нижчими та довшими відповідно в групах з дозуванням 1200/800 мг два рази на добу, але дані параметри не залежать від віку. Очевидні відмінності в кінетиці T-705M1 можуть бути результатом нелінійного утворення або елімінації метаболіту. Показник T_{max} був подібним у всіх групах, але він виникав до 1 години пізніше у День 5, ніж у День 1.

Накопичення T-705M1, розраховане на основі співвідношення у День 2 відносно Дня 5, було подібним у Дні 3-5 після прийому фавіпіравіру в дозі 1200/600 мг два рази на добу, але продовжувало збільшуватися при повторному прийомі препарату у Дні 3-5 у дозі 1200/800 мг два рази на добу.

Параметр AUC_{0-12} метаболіту T-705M1 постійно був статистично достовірно вищим (приблизно на 30%) у осіб похилого віку порівняно з дорослими особами. Показник C_{max} також був дещо вищим (12-30%) у осіб похилого віку, але статистично достовірно вищим цей показник був тільки у групі осіб похилого віку з дозуванням 1200/800 мг два рази на добу. Параметри, скориговані з урахуванням маси тіла, були тальки на 2 -16% вищими у осіб похилого віку та суттєво не відрізнялись між віковими групами в жодному з порівнянь.

Враховуючи профіль безпеки фавіпіравіру, різниця в експозиції між дорослими особами та особами похилого віку не видається клінічно значущою, тобто не передбачається необхідності в корекції дози препарату для осіб похилого віку.

Для кожного інтервалу був розрахований сукупний відсоток дози, виведеної з сечою, від загальної кількості прийнятої дози. До останнього інтервалу

забору в середньому приблизно 0,3-0,4% дози було виявлено у вигляді незміненого фавіпіравіру. У середньому приблизно 54-66% дози було виявлено у вигляді метаболіту T-705M1. Кліренс метаболіту T-705M1 виявився дещо нижчим, можливо, внаслідок більш високої експозиції метаболіту T-705M1 та зниження функції нирок з віком, у осіб похилого віку порівняно з дорослими особами, за винятком групи осіб похилого віку з дозуванням 1200/600 мг два рази на добу в День 5. Кліренс метаболіту T-705M1 у День 1 та День 5 був високим у порівнянні із середньою клубочковою фільтрацією (100 мл/хв) і може відображати каналъцеву секрецію метаболіту T-705M1.

Середні значення RP були подібними між групами (середні значення знаходились у діапазоні 0,8053-0,8459) та подібними між особами всередині груп (коефіцієнт варіації [%CV] знаходився у діапазоні 3,2-4,8%). Великий діапазон значень RP, що спостерігався у різних видів щурів (0,108-0,922), не був очевидним у цій невеликій досліджуваній популяції людей. Співвідношення показників AUC та C_{max} для T-705M1/фавіпіравіру демонструють збільшення співвідношення показників AUC з тенденціями до збільшення значень RP, які були більш помітними у групах з дозуванням 1200/800 мг два рази на добу. Однак значення RP були подібними між окремими особами, кількість осіб на групу лікування була низькою, а кореляція, як правило, була незначною.

Тільки обмежена кількість осіб була гетерозиготною щодо 3 з поліморфних варіантів AOX1. У цих осіб співвідношення показників AUC та C_{max} для T-705M1/фавіпіравіру, а також значення RP, не відрізнялися від осіб з виявленими загальними алелями AOX1. Через низьку частоту варіантів у цій вибірці не вдалося виявити чітких тенденцій, пов'язаних з поліморфізмом AOX1 та активністю ферменту альдегідоксидази, що відображається значенням RP або здатністю метаболізувати фавіпіравір, що, в свою чергу, відображається співвідношеннями показників AUC та C_{max} для T-705M1/фавіпіравіру.

За допомогою моделі МВІ-РК вдалося адекватно співставити дані дорослих осіб та осіб похилого віку на обох рівнях дозування. У цьому дослідженні в якості показника метаболічної активності використовували співвідношення показників AUC_{0-12} та C_{max} для T-705M1/фавіпіравіру. У всіх групах співвідношення T-705M1/фавіпіравір у День 5 були нижчими, ніж дані співвідношення у День 1. У межах кожного рівня дозування співвідношення метаболіту до вихідної речовини знижувались аналогічно як у дорослих осіб, так і у осіб похилого віку, тоді як більш виражений перехід від Дня 1 до Дня 5 був відзначений у групах з дозуванням 200/800 мг два рази на добу. Очевидної зміни у кліренсі від Дня 1 до Дня 5 не спостерігалось, у зв'язку з чим зміна співвідношення метаболіту до вихідної речовини від Дня 1 до Дня 5, швидше за все, не пов'язана зі зміною ниркового кліренсу метаболіту. Ці спостереження свідчать про те, що вік не впливає на механізм інгібування, асоційованого з альдегідоксидазою та фавіпіравіром.

<p>21. Результати безпеки</p>	<p>У рамках цього дослідження не було відзначено жодних серйозних небажаних явищ, і жоден учасник не був виключений з дослідження у зв'язку з небажаним явищем. Загалом було повідомлено про 27 небажаних явищ на фоні лікування у 16 із 32 (50%) учасників дослідження, з однаковою частотою у всіх групах дозування, включаючи групу плацебо. Три небажані явища на фоні лікування були середнього ступеня важкості (артралгія, головний біль та безсоння); всі інші небажані явища на фоні лікування були легкого ступеня. Небажаними явищами на фоні лікування, про які повідомлялося найчастіше, були: головний біль (9 випадків, тільки серед дорослих осіб) та запор (4 випадки, тільки серед осіб похилого віку). Більшість небажаних явищ на фоні лікування минули приблизно через 4 дні з моменту їх виникнення, і всі вони минали впродовж 9,5 днів з моменту їх виникнення. На думку головного дослідника 18 небажаних явищ на фоні лікування можливо були пов'язані із застосуванням досліджуваного препарату, а решта 9 – були пов'язаними віддалено або не пов'язаними із застосуванням досліджуваного препарату.</p> <p>Аналіз небажаних явищ</p> <p>Загалом про головний біль повідомлялось 9 разів у 7 (22%) учасників дослідження, серед яких по 3 учасники знаходились у групах, що отримували фавіпіравір у дозі 1200/800 мг два рази на добу та плацебо, і 1 дорослий учасник знаходився в групі, що отримувала препарат у дозі 1200/600 мг два рази на добу. Жоден учасник дослідження похилого віку не повідомляв про головний біль. З 9 епізодів головного болю 8 епізодів були легкого ступеня важкості та 1 епізод (на фоні застосування плацебо) був середнього ступеня важкості. На думку головного дослідника всі 9 епізодів головного болю принаймні можливо були пов'язані із застосуванням досліджуваного препарату.</p> <p>Загалом про запор легкого ступеня було повідомлено 4 рази у 3 (9%) учасників дослідження, серед яких 2 учасники похилого віку знаходились у групі плацебо і 1 учасник похилого віку знаходився в групі, що отримувала фавіпіравір у дозі 1200/800 мг два рази на добу.</p> <p>Жоден дорослий учасник дослідження про запор не повідомляв. На думку головного дослідника всі 4 епізоди запору принаймні можливо були пов'язані із застосуванням досліджуваного препарату.</p> <p>Про всі інші небажані явища повідомляли 2 або менше учасників дослідження ($\geq 6\%$). Серед них на думку головного дослідника наступні небажані явища були принаймні можливо пов'язані із застосуванням досліджуваного препарату (в дужках вказана група дозування): біль у животі (група плацебо, учасники похилого віку), біль у спині (група плацебо, учасники похилого віку), дизгевзія (група фавіпіравіру в дозі 1200/600 мг два рази на добу, дорослі учасники) та закладеність носа (група плацебо, дорослі учасники).</p> <p>Учасник дослідження під номером 7 (з групи фавіпіравіру в дозі 1200/600 мг два рази на добу, дорослий учасник) отримував сульфаметоксазол 800 / тримет 160 та псевдо 60 / трипролідін для лікування синуситу; ці лікарські</p>
-------------------------------	---

	<p>засоби застосовувались принаймні через 20 днів після останньої дози фавіпіравіру. Учасник дослідження під номером 25 (з групи фавіпіравіру в дозі 1200/800 мг два рази на добу, учасник похилого віку) отримувал ібупрофен на 5-й день та ацетамінофен на 6-й день для лікування артралгії.</p> <p>Ці супутні лікарські засоби, які застосовувались учасниками дослідження під номерами 7 та 25, не вважалися такими, що впливають на оцінку фармакокінетики. Учасник дослідження під номером 30 (з групи плацебо, учасник похилого віку) отримувал ацетамінофен для лікування інфекції верхніх дихальних шляхів. Жодних інших супутніх лікарських засобів у цьому дослідженні не застосовувалось. Сливовий сік вживався з учасниками дослідження для лікування запорів, пакет з льодом був застосований в 1 учасника дослідження при артралгії, а теплий пакет був застосований в 1 учасника з приводу болю в спині та в 1 учасника (перед прийомом досліджуваного препарату) з приводу розсічення шкіри. Жодних інших немедикаментозних методів лікування у цьому дослідженні не застосовувалось.</p>
22. Висновок (заклучення)	<ul style="list-style-type: none"> • Середні геометричні значення фавіпіравіру $AUC_{0-12} / 70$ кг та $C_{max}/70$ кг статистично достовірно не відрізнялися між віковими групами для обох рівнів дози в обидва дні. • Середні геометричні значення T-705M1 $AUC_{0-12}/70$ кг та $C_{max}/70$ кг були на 2 - 16% вищими, але не статистично значущими, у пацієнтів похилого віку порівняно з дорослими суб'єктами при обох рівнях дози. • Незважаючи на те, що серед вікових груп спостерігались дещо вищі експозиції T-705M1 з урахуванням ваги у людей похилого віку, відмінності не були суттєвими і, схоже, не мають клінічного значення. • Явного вікового впливу на ступінь гальмування на основі механізму, пов'язаного з метаболізмом фавіпіравіру, не спостерігалось. • Швидкість всмоктування (на основі T_{max}) і швидкість виведення (на основі $t_{1/2}$), схоже, не залежать від віку. • До останнього інтервалу забору сечі в середньому приблизно 0,3 - 0,4% дози було виведено у вигляді незміненого фавіпіравіру, а 54 - 66% дози - як T-705M1. • Значення RP у цьому дослідженні слабо корелювали із співвідношенням AUC та C_{max} метаболіту до фавіпіравіру. • Алелі AOX1 не мали явного зв'язку між метаболітом та співвідношеннями AUC та C_{max} фавіпіравіру, що могло бути пов'язано з низькою частотою варіантів у суб'єктів цього дослідження. <ul style="list-style-type: none"> • У цьому дослідженні не було виявлено жодних проблем з безпекою в анамнезі, клініко-лабораторних показниках, ЕКГ або показниках життєво важливих функцій після введення фавіпіравіру здоровим дорослим та людям похилого віку. • У цьому дослідженні спостерігалось безсимптомне підвищення рівня сечової кислоти в сироватці крові; рівні були невисокими та оборотними, і вони будуть спостерігатися в подальших дослідженнях. • Жодних тенденцій, пов'язаних з дозою чи лікуванням, не спостерігалось за будь-якими гормональними тестами.

	<ul style="list-style-type: none">• Фавіпіравір, як виявилось, однаково добре переноситься здоровими дорослими та людьми похилого віку в 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)

Першого
організму



Доната Преджованні
Муїжимо І.В.

5,08.21

Deyanun 5

73

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	AA80847 Favipiravir US105 A Phase I, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Non-Inferiority, Multiple Oral Dose Study To Evaluate The Reproductive Safety Of Favipiravir In Healthy Volunteers
6. Phase of clinical trial	Phase I,
7. Clinical trial was held	Lincoln, Nebraska site: Scott Rasmussen, MD Celerion 621 Rose Street Lincoln, Nebraska 68502 Telephone: (402) 476-2811
	Tempe, Arizona site: Scott Sharples, MD Celerion 2420 W. Baseline Road Tempe, Arizona 85283

	Telephone: (602) 437-0097 From 20 March 2010 to 02 August 2010
8. Countries where the clinical trial was held	USA
9. Number of subjects	116
10. Objective and secondary goals of the clinical trial	<p>The primary objective of this study was:</p> <ul style="list-style-type: none"> • To evaluate the reproductive safety of a 5-day course of oral favipiravir in healthy adult male volunteers. <p>The secondary objectives of this study were:</p> <ul style="list-style-type: none"> • To evaluate the general safety of a 5-day course of oral favipiravir in healthy adult male volunteers. • To calculate PK parameters as supportive data for the reproductive safety.
11. Clinical trial design	multi-center, Phase I, randomized, double-blind, multiple-dose, placebo-controlled, non-inferiority study
12. Main entry criteria	<p>Subjects met the following criteria to be eligible for enrollment:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Healthy adult Caucasian, African-American, or Hispanic non-vasectomized male subjects, 19 – 45 years of age (inclusive) at check-in; 2. Subjects weighed at least 58 kg and had a body mass index (BMI) between 18.5 – 30 kg/m² at screening; 3. Subjects had normal semen parameters defined by the following World Health Organization (WHO) criteria at screening: <ul style="list-style-type: none"> • Volume: 2.0 mL or greater; • Sperm concentration: 20 × 10⁶ spermatozoa/mL or greater; • Motility: 50% with progressive motility or greater; • Morphology: 4% or greater by Kruger's Strict Criteria; 4. Subjects were non-smokers or non-users of tobacco- or nicotine-containing products (for a minimum of 3 months prior to Day 1); 5. Subjects were medically healthy, with no clinically significant abnormal findings on the physical examination, vital signs, electrocardiograms (ECGs), semen analysis, or clinical laboratory results, as deemed by the PIs; 6. Subjects agreed that they did not intend to father a child within 6 months after the last dose of the study drug; subjects also agreed to abstain from sexual intercourse or agreed to use a condom during sexual intercourse with pregnant or lactating females or when engaging in sexual intercourse with a female partner who could have become pregnant. Subjects agreed to use a condom/spermicide in addition to having their female partner use another form of contraception, such as an intrauterine device, diaphragm with spermicide, oral contraceptives, injectable progesterone, subdermal implants, or a tubal ligation. Subjects agreed to follow these sexual intercourse criteria from the time of the first dose of study medication until 6 months after the final dose of study drug. Subjects agreed to not donate sperm during this same period. 7. Subjects agreed to the following abstinence periods and other requirements: <ul style="list-style-type: none"> • Refrained from sexual activity that may have resulted in ejaculation by any means (including masturbation) for 48 hours prior to each semen specimen collection; • Refrained from using hot tubs for 3 months prior to the first specimen collection and throughout the study.

	8. Subjects understood the requirements of the study and voluntarily consented to participate in the study.
13. Studied drug, posology, strength	Subjects received 1200 mg of favipiravir (6 × 200 mg tablets) favipiravir or matching placebo twice daily (1200 mg BID) for 1 day and then 800 mg (4 × 200 mg tablets) favipiravir or matching placebo twice daily (800 mg BID) for 4 days according to the randomization
14. Comparator, dosage, posology, strength	The reference product was matching Placebo capsules
15. Concomitant therapy	No concomitant medication or therapies (prescription or OTC) were to be administered throughout the study unless prescribed by the PI 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 volunteer was made, based on the time the medication was administered and its pharmacology and PK.
16. Efficacy Endpoints	Derived PK metrics for favipiravir in plasma (Day 1 through Day 5) were calculated as follows given individual compartmental PK population model parameters: AUC0-12: Calculated within each interval as the sum of products of elapsed time (relative to prior record) and average simulated concentration (across current and prior record). AUC0-24: Calculated as the sum of AUC0-12 values for each dosing day. Cmax: Maximum simulated plasma concentration over the time span specified. tmax: Time of the maximum simulated plasma concentration. If the maximum value occurred at more than 1 time point, tmax was defined as the first time point with this value. Cmin Day 1–Cmin Day 5: Simulated C12 on Day 1 and C0 on Days 2 - 5. Accumulation ratio: Accumulation Ratio calculated by: Last Dose AUC0-12/800 mg/ First Dose AUC0-12/1200 mg Concentration values below the limit of quantitation (BLQ) were displayed as BLQ in the tables/listings. For the calculation of summary statistics, BLQ values were treated as zero. PK concentration data for placebo subjects were not provided by the analytical laboratory. Plasma and semen concentrations were listed and summarized by treatment and time point.
17. Safety Endpoints	The safety assessments conducted in this study were appropriate to assess the overall safety of favipiravir. The semen parameters and reproductive endocrine tests were selected to further evaluate abnormalities in motile sperm and sperm activity in non-clinical studies.
18. Statistical methods	Reproductive Safety Analysis Individual values for semen endpoints were determined from each sample and a mean value was calculated for each time point (baseline, Day 65, and Day 95). In any set of 3 semen samples for an individual subject at a given time point, an outlier sample was defined as one that was at least 50% less than both of the other 2 samples for that time point in both sperm concentration and semen volume. The values used for data summarization and analysis for each of the semen parameters were calculated as the mean of the remaining samples. The original and change-from-baseline values (absolute and % change) were summarized from the mean values for each subject for each time

point by treatment group using descriptive statistics (sample size [N], arithmetic means, standard deviation [SD], standard error of the mean [SEM], coefficient of variation [CV%], minimum [min], maximum [max], and median).

The original and change-from-baseline values (absolute and % change) of the reproductive endocrine tests were summarized for each time point by treatment group using the same descriptive statistics noted above.

Primary Endpoint Analysis

The primary analysis was the non-inferiority of favipiravir versus placebo in sperm concentration. Subjects who experienced a 50% or greater decline in sperm concentration at Day 95 as compared to baseline were considered responders. Non-inferiority was demonstrated if the upper limit of the calculated 2-sided 95% CI for the difference in the responder rate between favipiravir and placebo was less than 0.2 (20.0%).

Secondary Endpoint Analysis

Sperm motility and sperm morphology were compared between treatment groups. The responder rate of subjects who had a 50% or greater decline in sperm motility (% active) and sperm morphology (% normal) at Day 95 compared to baseline was determined. Non-inferiority was demonstrated if the upper limit of the calculated 2-sided 95% CI for the difference in the responder rate between favipiravir and placebo was less than 0.2 (20.0%).

The changes from baseline to Day 65 and Day 95 in sperm concentration, % motility, % normal morphology, total sperm count/ejaculate, total motile sperm count/ejaculate circulating, inhibin B, FSH, total testosterone, and LH were compared between treatment groups using analysis of covariance (ANCOVA) treating the baseline value as a covariate.

In addition, figures were created demonstrating the relationship between inhibin B and FSH as a barometer of Sertoli cell function, and total testosterone and LH as a barometer of Leydig cell function, over time.

Pharmacokinetic Analyses

Plasma concentrations and PK parameters were summarized using descriptive statistics (N, arithmetic means, SD, SEM, CV%, min, max, and median). In addition, geometric means were calculated for C_{max} and AUC₀₋₁₂. Favipiravir and T705M1 plasma concentrations and derived PK parameters are listed in Section 14.2.2. Semen concentrations were summarized using the same descriptive statistics noted above.

Multiple-dose simulation by Metrum Research Group using appropriate PK models was illustrated and compared with actual concentrations by Celerion via an analysis of variance (ANOVA) with target geometric mean ratios of 90% CI, with 80 - 125% used as a guide for the comparisons. Geometric least-squares means (LSM) were calculated for actual and predicted concentrations by time point; the ratio of predicted concentrations:actual concentrations were calculated as well as 90% CIs.

General Safety and Tolerability Analyses

All clinical safety and tolerability data (including change-from-baseline values where appropriate) were listed by subject and summarized by time point and treatment. Continuous variables were summarized using N, mean, SD, median, min, and max. Frequency counts were reported for all categorical data. Baseline values were the last nonmissing measurement prior to dosing.

Safety and tolerability analyses are described further in the sections below.

Subject Discontinuation

Subjects were summarized by number enrolled, completed, and discontinued from the study with discontinuation reasons. A listing was also provided.

Demographics

Descriptive statistics were calculated for continuous variables (age, weight, height, and BMI). Frequency counts were provided for categorical variables (ethnicity and race).

Adverse Events

AEs were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA®) Version 13.0. AEs were tabulated by System Organ Class and Preferred Term. Summary tables include number and percentage of subjects reporting the AE by treatment. The number of AEs was summarized. Summary tables were also presented by severity and relationship to study medication. All AEs were listed by subject, including verbatim term, coded term, treatment, severity, and relationship to treatment. Serious AEs, if present, were to be listed.

Celerion clinics collect all changes in AE condition as separate AEs. If an AE that was reported during the study changed in severity or frequency, that AE was given a stop date/time and another AE was recorded in the database with a start date/time that matched the stop date/time of the original AE. If the AE changed again, another AE was recorded in the database with a start date/time that matched the previous AE record. For example, if a subject had a headache that started with mild severity, increased to moderate severity, then decreased back to mild severity before resolution, 3 separate AE records would be recorded in the database.

A treatment-emergent AE (TEAE) was defined as any postdose event that resulted in a worsening of a condition. In the above example, the first 2 AE records would have been considered treatment-emergent, but the third would not, since it represented an improvement in the condition.

All events captured in the database were listed in by-subject data listings. However, only TEAEs were summarized. Summaries were also prepared based on severity and relationship to study drug.

Clinical Laboratory (Serum Chemistry, Hematology/Coagulation, and Urinalysis)

Clinical laboratory evaluations were performed at Screening, Day -1, Day 3 (prior to the morning dose), Day 6 (12 hours following the last dose) and Day 13 (± 3 days), or at the time of early termination.

Descriptive statistics were reported for numeric clinical laboratory results and change-from-baseline values. If a laboratory value had a recheck, the recheck value was used in the summary tables if the laboratory test was done before dosing. If the laboratory test was done after dosing, the original value was used in calculating summary statistics.

Vital Signs

Vital signs including blood pressure, pulse rate, body temperature, and respiratory rate were measured at the following times: screening; Day -1; Day 1: before the morning dose (Hour 0), and Hours 0.5, 1, 2, and 4; Day 2: before the morning dose (Hour 0), and Hours 0.5 and 1; Day 3: before the morning dose (Hour 0), and Hours 0.5, 1, 2, and 4; Day 4: before the morning dose (Hour 0), and Hours 0.5, 1 and 2; Day 5: before the morning dose (Hour 0), and Hours 0.5, 1, 2, 12 (prior to the last dose), 12.5, 13, 14 and 16; Day 6: 12 and 24 hours after the last dose on Day 5; Day 7: 48 hours after the last dose on Day 5; Day 13 (± 3 days) return visit; and Day 34 (± 3 days) return visit, or at the time of early termination. Pulse rate and blood pressure were recorded in the seated position.

The Celerion vital sign standards were used to generate the normal-abnormal shift table:

	<p>Systolic blood pressure: 90 - 155 mmHg Diastolic blood pressure: 40 - 95 mmHg Respiratory rate: 8 - 24 /min Pulse rate: 40 - 99 bpm (beats per min) Body temperature: 96.0 – 99.9°F (35.5 - 37.7°C)</p> <p>Descriptive statistics were reported for vital sign results and change-from-baseline values. If a vital sign had a recheck, the recheck value was used in the summary tables if the vital sign was taken before dosing. If the vital sign was done after dosing, the original value was used in calculating summary statistics.</p> <p><u>Electrocardiograms</u> ECGs were performed at the following times: screening, Day -1, Day 1: before the morning dose (Hour 0), and at Hours 0.5, 1, and 2, Day 2: before the morning dose (Hour 0), and at Hours 0.5 and 1, Day 3: before dosing (Hours 0), and at Hours 0.5, 1, and 2, Day 5: before the last dose (Hours 12), and at Hours 12.5, 13, and 14, and on Day 7 (48 hours following the last dose), or at the time of early termination. Baseline was considered the last non-missing value prior to dosing.</p> <p>Descriptive statistics were reported for ECG parameters (heart rate, RR, PR, QRS, QT, and QTc using Bazett’s correction [QTcB]). In addition, ECG results were classified as normal, abnormal not clinically significant (NCS) and abnormal clinically significant (CS), and were summarized in a shift table. If a recheck was performed, the recheck value was used in the summary tables if the ECG was taken before dosing. If the ECG was done after dosing, the original value was used in the summarization.</p> <p><u>Physical Examinations</u> Complete physical examinations were conducted at the following times: screening, Day -1, Day 7 (48 hours after the last dose) and Day 13 (± 3 days), or at the time of early termination. Physical examinations of the genitalia were conducted at screening, Day 65 (± 7 days), Day 95 (± 7 days), and Day 125 (± 7 days). In addition, AE-targeted physicals were performed at the Investigator’s judgment. Abnormal physical examination results occurring prior to the first administration of study drug were captured as medical history events; those occurring after the first administration of study drug were captured as AEs.</p> <p><u>Prior and Concomitant Medications</u> All medications were documented by the PIs and coded using the 01 March 2010 version of the WHO Drug Dictionary. Data listings of prior and concomitant medications were provided.</p> <p><u>Medical and Surgical History</u> Medical and surgical histories were coded using MedDRA® Version 13.0 and were listed by subject.</p>
<p>19. Demographics of the studied population (gender, age, race as well)</p>	<p>Of the 116 male subjects participating in the study, 110 were Caucasian, and 6 were Black. Regarding ethnicity, 85 subjects were Hispanic or Latino.</p>
<p>20. Efficacy Results</p>	<p>Mean PK parameters on Days 1 - 5 after favipiravir 1200/800 mg BID are presented in Model Associated Means of Individual Estimates of Pharmacokinetic Parameters for Favipiravir After the Administration of Favipiravir 1200/800 mg BID*</p>

PK Parameter	1200/800 mg BID Mean ± SD (N = 58)
K_a (hr ⁻¹)	16.6 ± 4.73
V (L)	21.2 ± 3.05
CL (L/hr)	1.18 ± 0.371
V_{max} (hr ⁻¹)	0.561 ± 0.0706
K_{deg} (hr ⁻¹)	0.202 ± 0.0688

Note: These parameters were obtained using population-modeling with pooled datasets, individual estimates were summarized.

Note: For the model-associated parameters the following constants were used: $K_m=1.4984$ mcg/mL, $F_{max}=0.51445$ hr⁻¹, $ALAG1=0.21673$ hr

Summary of Plasma Favipiravir-Derived Individual Estimates of Noncompartmental Pharmacokinetic Parameters During the Administration of Favipiravir 1200/800 mg BID*

Dosing Day Dose Number	PK Parameter (N = 58)					
	T_{max} (hr)	C_{max} (µg/mL)	C_{min} (µg/mL)	AUC_{0-12} (µg·hr/mL)	$C_{max}/70kg$ (µg/mL)	$AUC_{0-12}/70kg$ (µg·hr/mL)
Day 1, Dose 1	1.00 (0.983, 1.00)	36.734 (16.516)	0.9911 (127.87)	111 (32)	40.757 (7.089)	123 (25)
Day 1, Dose 2	1.00 (0.983, 1.00)	46.783 (21.230)	6.2129 (116.47)	228 (46)	51.920 (12.390)	253 (38)
Day 2, Dose 3	1.00 (0.983, 1.00)	40.808 (29.719)	10.622 (101.34)	267 (52)	45.290 (21.482)	296 (43)
Day 2, Dose 4	1.00 (0.983, 1.00)	46.152 (31.297)	15.030 (88.373)	333 (50)	51.221 (22.610)	369 (41)
Day 3, Dose 5	1.00 (0.983, 1.00)	50.714 (31.771)	18.381 (80.254)	384 (48)	56.284 (22.770)	426 (38)
Day 3, Dose 6	1.00 (0.983, 1.00)	54.058 (31.719)	20.770 (74.936)	419 (47)	59.995 (22.599)	465 (37)
Day 4, Dose 7	1.00 (0.983, 1.00)	56.374 (31.491)	22.269 (71.981)	444 (46)	62.556 (22.380)	492 (36)
Day 4, Dose 8	1.00 (0.983, 1.00)	57.802 (31.416)	23.240 (69.497)	459 (45)	64.150 (22.339)	509 (36)
Day 5, Dose 9	1.00 (0.983, 1.00)	58.726 (31.330)	23.852 (67.979)	468 (44)	65.176 (22.308)	520 (36)
Day 5, Dose 10*	1.00 (1.00, 1.00)	59.290 (31.297)	24.064 (67.179)	474 (44)	65.801 (22.332)	526 (36)

Note: These parameters were obtained by noncompartmental analysis of data simulated using a population model derived from pooled datasets.

T_{max} is presented as median (min, max).

AUC_{0-12} , C_{min} , and C_{max} are presented as geometric mean (geometric CV%).

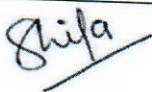
Exposure ($C_{max}/70kg$ and $AUC_{0-12}/70kg$) appeared to increase over Days 1 - 3, and then increased in smaller increments over Days 4 - 5. The median estimates of T_{max} were consistent across days at approximately 1 hour (range 0.983 - 2.00 hours). Exposure estimates were variable; adjustments for body weight only decreased the variability (%CV) marginally. Mean (± SD) accumulation ratio was $6.42 ± 1.20$ (calculated $[Dose 10 AUC_{0-12}/800 mg] / [Dose 1 AUC_{0-12}/1200 mg]$).

All semen samples had favipiravir concentrations below the LLOQ. However, 31 subjects had quantifiable T-705M1 on Day 34, as did 6 subjects on Day 65. None of the 6 subjects with quantifiable T-705M1 concentration on Day 65 had quantifiable levels on Day 95. Generally, T-705M1 concentrations in semen were near the LLOQ (0.0500 µg/mL), but several subjects had concentrations in the range observed in plasma on Day 5 (approximately 1 - 3.4 µg/mL), and 1 subject (Subject 27) had a Day 34 semen concentration of 12 µg/mL. As a point of reference, peak plasma concentrations of T-705M1 on Day 5 were approximately 20-fold lower than the C_{max} values of the parent favipiravir. The maximum levels of T-705M1 on Day 5 were approximately 20-fold lower than the C_{max}

	<p>values for favipiravir. The plasma PK for Subject 27 was typical and unremarkable.</p> <p>Mean values for all semen parameters (semen volume, sperm concentration, sperm motility, forward progression, sperm count, sperm morphology, and total motile sperm count), as well as testicular endocrine parameters (total testosterone, LH, inhibin B, and FSH), were within reference range at the Day 65 and 95 time points for both the favipiravir and placebo treatments. Change from baseline and percent change from baseline for all parameters were generally similar for the favipiravir and placebo treatments.</p> <p>There were 3 subjects (2 favipiravir- and 1 placebo-treated) with mild treatment-emergent semen parameter AEs considered possibly related to study drug. The placebo-treated subject (Subject 55) exhibited decreased sperm motility at Day 95. A favipiravir-treated subject (Subject 56) exhibited decreased sperm concentration, decreased sperm count, and decreased total motile sperm count at Day 65. By Day 95, these parameters had returned to normal range for this subject. Another favipiravir-treated subject (Subject 40) experienced AEs of decreased sperm motility (Day 65), decreased semen volume (Day 95), and decreased normal sperm morphology/decreased sperm concentration (Day 125). All parameters returned to normal about 2 months after Day 125.</p> <p>With respect to the primary endpoint, favipiravir was not inferior to placebo with respect to sperm concentration. For the secondary endpoint analyses, favipiravir was not inferior to placebo regarding sperm motility and sperm morphology. Additionally, there were no treatment differences in total sperm count/ejaculate or total motile sperm count/ejaculate in change from baseline to Days 65 and 95. Favipiravir and placebo were comparable over time with respect to relationship between inhibin B and FSH (as a barometer of Sertoli cell function) and relationship between total testosterone and LH (as a barometer of Leydig cell function). For those subjects identified as responders as defined by the primary and secondary endpoints, there were no significant patterns of change that indicate abnormal Sertoli or Leydig cell function, suggesting that the responses in semen tests were not attributed to significant abnormalities in spermatogenesis.</p>
21. Safety Results	<p>There were no serious adverse events (SAEs) in this study and no subject was discontinued due to an AE. Through Day 125, a total of 152 TEAEs were reported by 55 of 116 (47%) subjects overall, with similar incidence across active and placebo treatments.</p> <p>Fifteen (15) TEAEs were moderate in severity and all other TEAEs were mild. The most frequently reported TEAE was headache (reported by 7 [12%] favipiravir subjects and 18 [31%] placebo subjects). The PI considered 33 TEAEs to be probably related to study drug, 35 possibly related, and the remaining 84 to be remotely related or unrelated.</p>
22. Conclusions	<p>Pharmacokinetic concentrations and parameters confirmed that favipiravir exposure in this reproductive safety study was within the expected range for the dosing regimen used.</p> <p>Favipiravir was not found in semen on Day 34. However, T-705M1 concentrations were quantified on Day 34 in 31 subjects and on Day 65 in 6 subjects. Concentrations of T-705M1 were generally near the LLOQ, but in some</p>

	<p>cases were in the range of plasma concentrations on Day 5. T-705M1 was not detected in the 6 Day 95 samples.</p> <ul style="list-style-type: none">• No safety concerns were identified in AE, clinical laboratory, ECG, or vital sign results following administration of favipiravir to healthy adults in this study.• Transient, asymptomatic elevations in serum uric acid were observed in this study; the elevations were small and reversible.• Favipiravir appeared to be well tolerated by the healthy adult subjects in this study.
--	--

Applicant (Marketing Authorization holder)

Signature	
Date	31 March 2021
Full name with Position	Dr. Shifa Farhan Shaikh, MBBS, MD. Lead - Medico regulatory affairs



Рогова Ірина Степанівна
Рогова 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 дослідження, кодовий номер клінічного дослідження	AA80847 Favipiravir US105 Дослідження фази I, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, багаторазове пероральне застосування доз для оцінки репродуктивної безпеки фавіпіравіру у здорових добровольців
6. Фаза клінічного дослідження	Фаза I,
7. Період проведення клінічного випробування	Lincoln, Nebraska site: Scott Rasmussen, MD Celerion 621 Rose Street Lincoln, Nebraska 68502 Telephone: (402) 476-2811

	<p>Tempe, Arizona site: Scott Sharples, MD Celerion 2420 W. Baseline Road Tempe, Arizona 85283 Telephone: (602) 437-0097 3 20 березня 2010 року по 02 серпня 2010 року</p>
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	116
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основною метою цього дослідження було:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити репродуктивну безпеку 5-денного курсу перорального прийому фавіпіравіру у здорових дорослих добровольців чоловічої статі. <p>Вторинними цілями цього дослідження були:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити загальну безпеку 5-денного курсу перорального прийому фавіпіравіру у здорових дорослих добровольців чоловічої статі. • Розрахувати ФК параметри як допоміжні дані щодо репродуктивної безпеки.
11. Дизайн клінічного випробування	Повноцінне багаточентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, багаторазове, плацебо-контрольоване, дослідження, фаза I
12. Основні критерії включення	<p>Суб'єкти повинні відповідати таким критеріям, для включення в дослідження:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Здорові дорослі чоловіки, без вазектомії в анамнезі, кавказької, афроамериканської або латиноамериканської раси, віком від 19 до 45 років (включно) на момент включення в дослідження; 2. Суб'єкти з масою тіла щонайменше 58 кг та індексом маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 30 кг/м² під час скринінгу; 3. Суб'єкти мали нормальні параметри показників сперми, визначені критеріями Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) при скринінгу: <ul style="list-style-type: none"> • Обсяг: 2,0 мл або більше; • Концентрація сперми: 20×10^6 сперматозоїдів / мл або більше; • Рухливість: 50% при прогресуючій рухливості або більше; • Морфологія: 4% або більше за жорсткими критеріями Крюгера; 4. Суб'єкти не палили або не споживали тютюнових чи нікотиновмісних продуктів (мінімум за 3 місяці до дня 1-го дня дослідження); 5. Суб'єкти були медично здоровими, не мали клінічно значущих відхилень при фізикальному обстеженні, оцінці життєво важливих показників, електрокардіограмі (ЕКГ), аналізі сперми або в клініко-лабораторних результатах, як визначив дослідник; 6. Особи підтвердили, що вони не мають наміру зачати дитину протягом 6 місяців після прийому останньої дози досліджуваного препарату; особи також погодились утриматися від статевих контактів або використовувати презерватив під час статевих контактів із вагітними, з жінками в період лактації або під час статевих контактів із партнеркою,

	<p>яка могла завагітніти. Суб'єкти домовились використовувати презервативи/ сперміциди на додаток до того, щоб їхня партнерка використовувала інші форми контрацепції, такі як внутрішньоматкові спіралі, діафрагми зі сперміцидом, оральні контрацептиви, ін'єкційний прогестерон, підшкірні імпланти або перев'язку маткових труб. Суб'єкти домовились дотримуватися цих критеріїв статевому акту з моменту прийому першої дози досліджуваного препарату до 6 місяців після прийому остаточної дози досліджуваного препарату. Піддослідні погодилися не бути донорами сперми в той самий часовий період.</p> <p>7. Піддослідні погодилися на такі періоди утримання від статевих актів та інші вимоги:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Утримання від сексуальної активності, яка може призвести до еякуляції будь-якими способами (включаючи мастурбацію) за 48 годин до кожного забору зразків сперми; • Утримання від використання гарячих ванн протягом 3 місяців до першого забору зразків та протягом усього періоду дослідження. <p>8. Піддослідні розуміли вимоги дослідження та добровільно дали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Суб'єкти отримували 1200 мг фавіпіравіру (6 таблеток × 200 мг) фавіпіравіру або відповідного плацебо двічі на день, (1200 мг два рази на день) протягом 1 дня, а потім 800 мг (4 таблетки × 200 мг) фавіпіравіру або відповідного плацебо двічі на день (800 мг два рази на день) 4 дні згідно з рандомізацією.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Референтний продукт відповідав капсулам плацебо
15. Супутня терапія	Протягом усього дослідження не слід вводити жодних супутніх лікарських препаратів (що відпускаються за рецептом або без рецепту), або терапії, якщо це не передбачено 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, приймалося рішення про доцільність продовження або припинення участі особи в дослідженні, виходячи з часу введення супутніх препаратів, їх фармакології та фармакокінетики.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Виведені показники ФК для фавіпіравіру в плазмі крові (1 день - 5 день) розраховувались наступним чином з урахуванням індивідуальних параметрів моделі популяційної ФК:</p> <p>AUC₀₋₁₂: Розраховується в кожному часовому інтервалі як сума концентрації продуктів минулого часу (відносно попереднього запису) та середньої змодельованої концентрації (для поточного та попереднього запису).</p> <p>AUC₀₋₂₄: Обчислюється як сума значень AUC₀₋₁₂ для кожного дня дозування.</p> <p>C_{max}: Максимальна змодельована концентрація в плазмі протягом зазначеного періоду часу.</p>

	<p>T_{max}: Час максимальної змодельованої концентрації в плазмі. Якщо максимальне значення було більше ніж 1 раз за момент часу, то t_{max} визначався як перший момент часу з цим значенням.</p> <p>C_{min} 1 день – C_{min} 5 день: моделюється C_{12} у 1 день та C_0 у дні 2–5.</p> <p>Коефіцієнт накопичення: коефіцієнт накопичення, розрахований як: Остання доза $AUC_{0-12} / 800$ мг / перша доза $AUC_{0-12} / 1200$ мг</p> <p>Значення концентрації нижче межі кількісного визначення (BLQ) відображалися як BLQ у таблицях / списках. Для розрахунку підсумкової статистики значення BLQ трактувались як нуль.</p> <p>Дані про концентрацію ФК для пацієнтів, які отримували плацебо, не були надані аналітичною лабораторією.</p> <p>Концентрації в плазмі та спермі були перераховані і зведені по етапам лікування і за часом.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Оцінка безпеки, проведена у цьому дослідженні, була співвідносною з оцінками загальної безпеки фавіпіравіру. Параметри показників сперми та репродуктивно-гормональні аналізи були обрані для подальшої оцінки відхилень у рухливості сперматозоїдів та активності сперми в неклінічних дослідженнях.</p>
18. Статистичні методи	<p>Фармакокінетика:</p> <p>Концентрації в плазмі та ФК параметри узагальнено з використанням описової статистики (N, середні арифметичні, SD, SEM, CV%, хв, макс та медіана). Крім того, геометричні значення були розраховані для C_{max} та AUC_{0-12}. Концентрації фавіпіравіру та T705M1 у плазмі крові та похідні параметри ФК.</p> <p>Концентрації в спермі були узагальнені за допомогою тієї самої описової статистики, що зазначена вище.</p> <p>Моделювання кількох доз дослідницькою групою Metrum з використанням відповідних моделей ФК, було проілюстровано та порівняно з фактичними концентраціями за допомогою дисперсійного аналізу (ANOVA) із цільовими середніми геометричними співвідношеннями 90% ДІ, при цьому 80 - 125% використовувались як орієнтир для порівняння. Геометричні середньоквадратичні показники (LSM) були розраховані для фактичних та прогнозованих концентрацій за часовим моментом; співвідношення прогнозованих концентрацій: були розраховані фактичні концентрації, а також 90% ДІ.</p> <p>Усі дані клінічної безпеки та переносимості (включаючи зміни рівнів показників від вихідних значень, де це було доречно) були перераховані за суб'єктом та зведені за часом та лікуванням. Безперервні змінні були узагальнені з використанням N, середнього значення, SD, медіани, min та max.</p> <p>Підрахунок частоти було проведено для всіх категоріальних даних. Базові значення були останніми невимірювальним показниками перед початком дозування.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>З 116 суб'єктів чоловічої статі, які брали участь у дослідженні, 110 були кавказької національності, а 6 афроамериканців. Що стосується етнічної приналежності, 85 суб'єктів були іспанцями або латиноамериканцями.</p>

20. Результати ефективності

Середні параметри ФК на 1 - 5 день після прийому фавіпіравіру 1200/800 мг два рази на день представлені в
Методах моделювання індивідуальних оцінок фармакокінетики
Параметри фавіпіравіру після введення фавіпіравіру
1200/800 мг два рази на день *

PK Parameter	1200/800 mg BID Mean ± SD (N = 58)
K_e (hr ⁻¹)	16.6 ± 4.73
V (L)	21.2 ± 3.05
CL (L/hr)	1.18 ± 0.371
V_{max} (hr ⁻¹)	0.561 ± 0.0705
K_{int} (hr ⁻¹)	0.202 ± 0.0588

Note: These parameters were obtained using population-modeling with pooled datasets; individual estimates were summarized.
 Note: For the model-associated parameters the following constants were used: $K_{el}=1.4064 \text{ mg/dL}$, $F_{int}=0.51445 \text{ hr}^{-1}$, $ALAG1=0.21673 \text{ hr}$

Короткий огляд індивідуальних значень, фавіпіравіру отриманих із плазми

Некомпаратментальні фармакокінетичні параметри під час введення Фавіпіравіру 1200/800 мг два рази на день *

Dosing Day Dose Number	PK Parameter (N = 58)					
	T_{max} (hr)	C_{max} (µg/mL)	C_{min} (µg/mL)	AUC_{0-12} (µg·hr/mL)	$C_{max}/70\text{kg}$ (µg/mL)	$AUC_{0-12}/70\text{kg}$ (µg·hr/mL)
Day 1, Dose 1	1.00 (0.983, 1.00)	36.734 (16.515)	0.9911 (127.87)	111 (32)	40.757 (7.089)	123 (25)
Day 1, Dose 2	1.00 (0.983, 1.00)	46.783 (21.230)	6.2129 (116.47)	228 (46)	51.920 (12.350)	253 (38)
Day 2, Dose 3	1.00 (0.983, 1.00)	40.808 (29.718)	10.622 (101.34)	267 (52)	45.290 (21.482)	296 (43)
Day 2, Dose 4	1.00 (0.983, 1.00)	46.152 (31.297)	15.030 (88.373)	333 (50)	51.221 (22.610)	369 (41)
Day 3, Dose 5	1.00 (0.983, 1.00)	50.714 (31.771)	18.381 (80.254)	384 (48)	56.284 (22.770)	426 (38)
Day 3, Dose 6	1.00 (0.983, 1.00)	54.058 (31.719)	20.770 (74.936)	419 (47)	59.995 (22.599)	465 (37)
Day 4, Dose 7	1.00 (0.983, 1.00)	56.374 (31.491)	22.269 (71.981)	444 (46)	62.556 (22.380)	492 (36)
Day 4, Dose 8	1.00 (0.983, 1.00)	57.802 (31.416)	23.240 (69.497)	459 (45)	64.150 (22.339)	509 (35)
Day 5, Dose 9	1.00 (0.983, 1.00)	58.726 (31.330)	23.852 (67.978)	468 (44)	65.176 (22.308)	520 (35)
Day 5, Dose 10*	1.00 (1.00, 1.00)	59.290 (31.297)	24.054 (67.179)	474 (44)	65.801 (22.332)	526 (35)

Note: These parameters were obtained by noncompartmental analysis of data simulated using a population model derived from pooled datasets.
 T_{max} is presented as median (min, max).
 AUC_{0-12} , C_{max} , and C_{min} are presented as geometric mean (geometric CV%).

Експозиція ($C_{max}/70\text{kg}$ та $AUC_{0-12}/70\text{kg}$) зростала протягом 1 - 3 днів, а потім збільшувалась меншими темпами протягом 4 - 5 днів. Середні значення T_{max} були незмінними протягом декількох днів і складала приблизно 1 годину (діапазон 0.983 - 2,00 години). Оцінки впливу були різними; коригування маси тіла лише незначно зменшило варіабельність (% CV). Середній (\pm SD) коефіцієнт накопичення становив $6,42 \pm 1,20$ (розраховано [Доза 10 AUC_{0-12} / 800 мг] / [Доза 1 AUC_{0-12} / 1200 мг],

Усі зразки сперми мали концентрації фавіпіравіру нижче рівня LLOQ. Однак 31 суб'єкт мав кількісно вимірюваний Т-705М1 на 34 день, як і 6 суб'єктів на 65 день. У жодного з 6 суб'єктів з кількісно вимірюваною концентрацією Т-705М1 на 65 день, концентрація метаболіту була нижча межі кількісного визначення на 95-й день. Як правило,

	<p>концентрація Т-705М1 у спермі була близько LLOQ (0,0500 мкг/мл), але кілька суб'єктів мали концентрації в діапазоні, що спостерігались у плазмі на 5-й день (приблизно 1 - 3,4 мкг/мл), і 1 суб'єкт (суб'єкт 27) мав концентрацію в спермі на 34 день 12 мкг/мл. Як орієнтир, пікові концентрації Т-705М1 у плазмі крові на 5-й день були приблизно у 20 разів нижчими за значення C_{max} у основної речовини фавіпіравіру. Максимальні рівні Т-705М1 на 5-й день були приблизно у 20 разів нижчими за значення C_{max} для фавіпіравіру. ФК показники плазми для суб'єкта 27 був типовим і нічим не примітним.</p> <p>Середні значення для всіх параметрів сперми (об'єм сперми, концентрація сперми, рухливість сперматозоїдів, прогресивна рухливість, кількість сперми, морфологія сперми та загальна кількість рухомих сперматозоїдів), а також гормональні параметри яєчок (загальний тестостерон, ЛГ, інгібін В та ФСГ), були в межах референтного діапазону на 65-му та 95-му днях, як для лікування фавіпіравіром так і плацебо. Зміни від вихідного рівня та відсоток змін від вихідного рівня для всіх параметрів, як правило, були подібними як для лікування фавіпіравіром так і плацебо.</p> <p>Було 3 суб'єкти (2 фавіпіравіру та 1 плацебо) з легкими змінами показників сперми, що виникали внаслідок легкої терапії, і які, можливо, пов'язані з досліджуваним препаратом. Суб'єкт, який отримував плацебо (суб'єкт 55), виявив знижену рухливість сперматозоїдів на 95-й день. Суб'єкт, який отримував фавіпіравір (суб'єкт 56), виявив знижену концентрацію сперми, зменшення кількості сперми, а також зменшилася загальна кількість рухомих сперматозоїдів на 65-й день. До 95-го дня ці параметри нормалізувались для цього суб'єкта. Інший суб'єкт, який лікувався фавіпіравіром (суб'єкт 40), мав ПЯ зниженої рухливості сперматозоїдів (день 65), зменшення об'єму сперми (день 95) та зниження нормальної морфології сперми/зниження концентрації сперми (день 125). Усі параметри нормалізувались приблизно через 2 місяці, після 125 дня.</p> <p>Щодо первинної кінцевої точки, фавіпіравір не поступався плацебо за показником концентрації сперми. Щодо вторинного аналізу кінцевих точок, фавіпіравір не поступався плацебо щодо рухливості сперматозоїдів та морфології сперми. Крім того, не спостерігалось різниці в таких показниках як загальна кількість сперми / еякуляту або загальна кількість рухомих сперматозоїдів / еякуляту, при зміні від вихідного рівня до днів 65 та 95. Ефекти фавіпіравіру та плацебо були співрозмірними при порівнянні за часом, відносно взаємозв'язку між інгібіном В і ФСГ (як барометр функції клітини Сертолі) та взаємозв'язок між загальним тестостероном і ЛГ (як барометр функції клітини Лейдіга). Для тих суб'єктів, які були визначені респондентами по первинними та вторинними кінцевими точками, не було закономірно значущих змін, що вказували на аномальну функцію клітин Сертолі або Лейдіга, що свідчить про те, що зміни у аналізах сперми не були пов'язані зі значними порушеннями в сперматогенезі.</p>
21. Результати безпеки	У цьому дослідженні не було серйозних побічних явищ (СПЯ), і жоден суб'єкт не був виключеним з дослідження через ПЯ. До 125-го дня у загальному з 152 пацієнтів з ТЕАЕс повідомляли, що у 55 із 116 (47%)

	<p>суб'єктів був подібний рівень захворюваності серед лікування досліджуваним препаратом та плацебо.</p> <p>П'ятнадцять (15) TEAEs були середнього ступеню тяжкості, а всі інші TEAEs були легкими. Найчастіше повідомлялося про TEAEs - головний біль (про це повідомляли 7 [12%] суб'єктів, що приймали фавіпіравір та 18 [31%] суб'єктів плацебо). Дослідник вважав, що 33 TEAEs (побічні явища, що виникають під час лікування), ймовірно, мають відношення до досліджуваного препарату, 35 - можливо, пов'язані, а решта 84 - віддалено або не пов'язані.</p>
<p>22. Висновок (заклучення)</p>	<p>Фармакокінетичні концентрації та параметри підтвердили, що вплив фавіпіравіру в цьому дослідженні на репродуктивну безпеку знаходився в межах очікуваних діапазонів для такого режиму застосування та дозування.</p> <p>Фавіпіравір не було виявлено у спермі на 34 день. Однак концентрації T-705M1 були визначені кількісно на 34 день у 31 суб'єкта та на 65 день у 6 суб'єктів. Концентрації T-705M1, як правило, були близько LLOQ, але в деяких випадках знаходились в діапазоні плазмових концентрацій, що відповідали таким на 5-й день. T-705M1 не виявляли у 95 зразках на 6-й день.</p> <ul style="list-style-type: none"> • У цьому дослідженні не було виявлено жодних проблем з безпекою в анамнезі, клініко-лабораторних показниках, ЕКГ або життєво важливих показників після введення фавіпіравіру здоровим дорослим. • У цьому дослідженні спостерігались тимчасові, безсимптомні підвищення рівня сечової кислоти в сироватці крові; рівні яких були невисокими і оборотними. • Фавіпіравір добре переносився здоровими дорослими суб'єктами цього дослідження.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

Підпис	/Підпис/
Дата	31.03.2021
Повне ім'я та посада	Др. Шифа Фархан Шайх МББС, МД (Dr. Shifa Farhan Shaikh MBBS, MD) Ведучий спеціаліст медичного та регуляторного департаменту (Lead – Medico Regulatory Affairs)



Розробка: Професор Шайх Шифа
 Руцями І.Г.

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	T705aJP205 T-705a Phase II Clinical Study; Evaluation of Dose Responsiveness for T-705a in the Treatment of Seasonal Infection With Influenza Virus –A Randomized, Multicenter, Double-blind Study–
6. Phase of clinical trial	Phase II
7. Clinical trial was held	Iwaki Internal Medicine Clinic and 74 other facilities From January 8, 2008 to February 9, 2009
8. Countries where the clinical trial was held	Japan
9. Number of subjects	160
10. Objective and secondary goals of the clinical trial	The primary objective was to evaluate responses to T-705a at two dose levels in comparison to Oseltamivir phosphate in patients with seasonal influenza virus infection orally treated with the drug for 5 days. The secondary objective was to evaluate the safety of the study drug.
11. Clinical trial design	A randomized multicenter double-blind study (central registration, dynamic allocation)
12. Main entry criteria	Inclusion criteria: 1) Age: Over 45 but less than 65 years (at the time of consent acquisition)

	<p>2) Patients whose nasal or pharyngeal swab tested positive for influenza virus antigen</p> <p>3) Patients with body (axillary) temperature over 38.0°C at the time of enrollment</p> <p>4) Patients with at least two of the following symptoms: cough, pharyngolaryngeal pain, nasal congestion or discharge, malaise or fatigue, myalgia or arthralgia, and chills or sweating</p> <p>5) Patients capable of giving volitional consent in writing</p>
13. Studied drug, posology, strength	<p>Study drug, Lot No.:</p> <p>T-705a Tablet [100]: Each tablet contains 100 mg of T-705 (Lot No. KJ501F100)</p> <p>Placebo T-705a Tablet: Placebo tablet free of T-705, indistinguishable in appearance from the active tablet (Lot No. KJ601F100)</p> <p>Dose and mode of administration:</p> <p>(1) TH Group (T-705a 600 mg × 2 doses/day for 1 day + 600 mg × 1 dose/day for 4 days)</p> <p>(2) TL Group (T-705a 400 mg × 2 doses/day for 2 days + 400 mg × 1 dose/day for 3 days)</p>
14. Comparator, dosage, posology, strength	<p>Control therapy, Lot No.:</p> <p>Tamiflu Capsule 75: Over-capsule prepared from Tamiflu Capsule 75 containing 75 mg</p> <p>Oseltamivir/capsule (Lot No. KJ501C075)</p> <p>Placebo Tamiflu Capsule: Placebo capsule free of Oseltamivir, indistinguishable in appearance from the active capsule (Lot No. KJ601C075)</p> <p>Dose and mode of administration:</p> <p>OC Group (oseltamivir 75 mg × 2 doses/day for 5 days)</p>
15. Concomitant therapy	<p>(1) Concomitant drugs</p> <p>If any drug other than the test drugs is used during the period from the start of test drug treatment to the visit on Day 20 (or at the time of discontinuation of test drug treatment), it is necessary to enter the name of the drug used, its dosing method, daily dose level, dosing period and objectives in the CRF.</p> <p>1) Prohibited concomitant drugs</p> <p>It is prohibited to use drugs a) through f) (including their OTC versions) during the period from the start of test drug treatment until the visit on Day 13 (or at the time of discontinuation of test drug treatment) or to use drugs g) through m) during the period from the start of test drug treatment until the visit on Day 20.</p> <p>a) Antipyretic analgesics other than that supplied by the sponsor (excluding patches and other preparations for topical application)</p> <p>b) Combination cold remedy (including OTC preparations and herbal preparations indicated for alleviation of influenza symptoms)</p> <p>c) Antitussive drugs</p> <p>d) Antihistamines (excluding patches and other preparations for topical application)</p> <p>e) Theophylline preparations</p> <p>f) Probenecid</p> <p>g) Human immunoglobulin preparations</p>

		<p>h) Colony stimulating factor preparations (G-CSF, etc.)</p> <p>i) Corticosteroids</p> <p>j) Immunosuppressive drugs</p> <p>k) Other anti-influenza drugs (including amantadine hydrochloride)</p> <p>l) Other anti-viral agents</p> <p>m) Other drugs under development</p>
16.	Efficacy Endpoints	<p>Efficacy:</p> <p>(1) Primary endpoint Time to afebrile state (time from first drug intake to afebrile state [$\leq 36.9^{\circ}\text{C}$]) The patients enrolled in this study measured their axillary temperatures four times a day (at intervals of at least 4 hours) with the thermometer supplied by the sponsor and recorded each temperature together with the time of measurement in the patient diary. If axillary temperature remained 36.9°C or less for 24 hours or more after returning to 36.9°C or less, the patient was rated as "afebrile" and the length of time from the start of treatment with the test drug until the afebrile state was evaluated as "time to afebrile state."</p> <p>(2) Secondary endpoint</p> <p>1) Time to symptom alleviation (length of time from the start of treatment with the test drug until alleviation of all symptoms) The patients enrolled in this study scored each symptom of influenza four times a day (at intervals of at least 4 hours), simultaneously with body temperature measurement, and entered each score in the patient diary. If the score of all symptoms remained 1 or lower for 24 hours or more after decreasing to 1 or lower, the patient was rated as showing "alleviation." The length of time from the start of treatment with the test drug until the rating of alleviation was evaluated as "time to symptom alleviation."</p> <p>2) Score of influenza symptoms The scores of influenza symptoms entered in the patient diary were totaled for each patient, and the area under the curve of the score (score AUC) from the start of treatment with the test drug until the time of alleviation (the first time point when all scores were 1 or lower) was evaluated.</p> <p>3) Acetaminophen usage The acetaminophen usage (a drug supplied by the sponsor but requiring care in concomitant use) on Days 1 and 2 were evaluated.</p> <p>4) Change in viral titers in nasal swab At the time of enrollment and 3 and 6 days thereafter, the swabs collected with cotton-tipped applicators at one or more sites of the nasal cavity were placed in a container filled with virus preservative solution and sent to the Central Laboratory. At the Central Laboratory, the viral titer was determined for each swab.</p> <p>5) Secondary infections of the respiratory system During each visit, the patient was checked for the presence/absence of bacterial respiratory infection (secondary infection) and symptoms, if any, were evaluated.</p>
17.	Safety Endpoints	<p>The investigator evaluated the severity of each adverse event taking place during the study and judged its causal relationship to the test drug. The severity of symptoms was rated on a three-category scale (mild, moderate and severe) in accordance with the Criteria for Symptom Severity Evaluation and on a five-grade scale (Grades 1 to 5) in accordance with the</p>

	<p>Japanese translation of Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE v3.0) JCOG/JSCO version. In cases in which evaluation according to the latter five-grade scale was not possible, grading was conducted based on the rating according to the Criteria for Symptom Severity Evaluation. “Mild” was considered to be equivalent to “Grade 1,” “Moderate” to “Grade 2,” “Severe” to “Grade 3,” “Life-threatening or causing incapability” to “Grade 4” and “Death” to “Grade 5.”</p> <p>The causal relationship to the test drug was rated on a five-category scale (1: definitely related, 2: probably related, 3: possibly related, 4: remotely related, and 5: unrelated) in accordance with the Criteria for Judgment of Causal Relationship of Adverse Events. Adverse events whose causal relationship to the test drug was rated as category 1 though 4 were counted as adverse events whose causal relationships to the test drug cannot be ruled out.</p>
18. Statistical methods	<p>Statistical methods:</p> <p>Efficacy</p> <p>(1) Analysis of primary endpoint</p> <p>1) The time to afebrile state in each group was graphically represented by the Kaplan-Meier method. The data showing absence of an afebrile state during the first 13-day period were handled as partition data.</p> <p>The median of this parameter and its 95% confidence interval (CI) were calculated for the TH, TL and OC Groups. The inter-group difference in the mean time to afebrile state (OC–TH and OC–TL) and its 95% CI were calculated. The drug was rated as effective if the lower boundary of the 95% CI for the difference in the mean time to afebrile state between the TH or TL Group and OC Group did not exceed –28.9 hours.</p> <p>2) To collect reference information, comparisons between the OC and TH Groups and between the OC and TL Groups were made employing the generalized Wilcoxon test.</p> <p>3) The AUC of the time to afebrile state (AUC of body temperature) was calculated to show summary statistics for each group.</p> <p>4) The time to afebrile state was subjected to subgroup analysis by appropriately subdividing the subjects according to the time from symptom onset to enrollment, age, gender, smoking habit, acetaminophen usage, history of influenza vaccination within one year, baseline clinical symptom score, virus type and viral titer. Furthermore, the influences of these factors as covariates were analyzed in an exploratory manner. For factors seemingly serving as covariates, analysis was carried out after adjustment for their influences.</p> <p>5) Summary statistics as to body temperatures at individual time points were calculated for each group and the time course was graphically represented.</p> <p>6) To collect reference information, the time from symptom onset to afebrile state was analysed using the methods described above in 1) and 2).</p> <p>(2) Analysis of secondary endpoints</p> <p>1) Time to symptom alleviation</p> <p>a) The time to symptom alleviation in each group was graphically represented by the Kaplan-Meier method. The median of this parameter and its 95% CI were calculated for the</p>

	<p>TH, TL and OC Groups. The inter-group difference in the mean time to symptom alleviation (OC–TH and OC–TL) and its 95% CI were calculated.</p> <p>b) To collect reference information, comparisons between the OC and TH Groups and between the OC and TL Groups were made employing the generalized Wilcoxon test.</p> <p>c) The time to symptom alleviation was subjected to subgroup analysis by appropriately subdividing the subjects according to the time from symptom onset to enrollment, age, gender, smoking habit, acetaminophen usage, history of influenza vaccination within one year, baseline body (axillary) temperature, virus type and viral titer. Furthermore, the influences of these factors as covariates were analyzed in an exploratory manner. For factors seemingly serving as covariates, analysis was carried out after adjustment for their influences.</p> <p>d) To collect reference information, the time from symptom onset to alleviation was analysed using the methods described above in a) and b).</p> <p>2) Influenza symptom score</p> <p>a) Total symptom score</p> <p>i) The summary statistics as to the AUC of the time until alleviation of symptoms after the start of treatment with the test drug (score AUC) were calculated for each group. In addition, comparisons with a nonparametric analysis method were made between the OC and TH Groups and between the OC and TL Groups.</p> <p>ii) Score AUC was subjected to subgroup analysis by appropriately subdividing the subjects according to the time from symptom onset to enrollment, age, gender, smoking habit, acetaminophen usage, history of influenza vaccination within one year, baseline body (axillary) temperature, virus type and viral titer. Furthermore, the influences of these factors as covariates were analyzed in an exploratory manner. For factors seemingly serving as covariates, analysis was carried out after adjustment for their influences.</p> <p>iii) Summary statistics as to the total symptom score at individual time points were calculated for each group and the time course was graphically represented.</p> <p>b) Score for each symptom i) Score AUC was calculated for each symptom, and summary statistics were calculated for each group. In addition, comparisons with a nonparametric analysis method were made between the OC and TH Groups and between the OC and TL Groups.</p> <p>ii) Summary statistics as to the score for each symptom at individual time points were calculated for each group and the time course was graphically represented.</p> <p>3) Acetaminophen usage</p> <p>a) The acetaminophen usage (a drug supplied by the sponsor but requiring care in concomitant use) was compared between the OC and TH Groups and between the OC and TL Groups using a nonparametric analysis method.</p> <p>4) Viral titers in nasal swab</p> <p>a) Median change in viral titers in nasal swab from baseline (at the time of enrollment) until Days 3 and 6 in the TH, TL and OC Groups were</p>
--	--


	<p>calculated. Furthermore, the viral titers on Day 3 and 6 were compared between the OC and TH Groups and between the OC and TL Groups by chronological covariance analysis with the baseline value serving as a covariate.</p> <p>b) The Change in viral titers in nasal swab was subjected to subgroup analysis by appropriately subdividing the subjects according to the time from symptom onset to enrollment, age, gender, smoking habit, history of influenza vaccination within one year, baseline body (axillary) temperature, and virus type. Furthermore, the influences of these factors as covariates were analyzed in an exploratory manner. For factors seemingly serving as covariates, analysis was carried out after adjustment for their influences.</p> <p>c) Summary statistics as to the viral titer at individual time points were calculated for each group.</p> <p>5) Secondary infections of the respiratory system</p> <p>a) The incidence of secondary infection was calculated in each group, followed by calculation of the TH Group/OC Group risk ratio and the TL Group/OC Group risk ratio and their 95% CI.</p> <p>(3) Other analyses</p> <p>1) Relapsing influenza infection</p> <p>Calculations were conducted for each group as to the percentage of patients showing relapse or exacerbation of fever or other symptoms by the visit 20 days after the judgment of an “afebrile state” or “alleviation” had been made by the investigator according to the definitions set forth in the protocol. This was followed by calculation of the TH Group/OC Group risk ratio and the TL Group/OC Group risk ratio at individual time points and their 95% CI.</p> <p>Safety</p> <p>(1) Adverse events</p> <p>1) Individual adverse events reported were renamed according to MedDRA/J (Ver. 10.1).</p> <p>2) The incidence of adverse events was analyzed in relation to group and causal relationships. The TH Group/TL Group risk ratio and its 95% CI were calculated.</p> <p>3) To collect reference information, the risk ratio of the TH and TL Groups relative to the OC Group and its 95% CI were calculated.</p> <p>4) Tables listing adverse events according to SOC (system organ class) and PT (preferred term) of MedDRA were prepared.</p> <p>(2) Vital signs</p> <p>1) Summary statistics were calculated for each group and each time point.</p> <p>2) The time course was graphically represented.</p> <p>3) Shift tables from baseline (at the time of enrollment) to Day 3 and from baseline to Day 6 were prepared for each group.</p> <p>(3) Clinical laboratory test data</p> <p>1) Summary statistics were calculated for each group and each time point.</p> <p>2) The time course was graphically represented.</p> <p>3) Shift tables from baseline (at the time of enrollment) to Day 3 and from baseline to Day 6 were prepared for each group.</p>
19. Demographics of the studied population (gender, age, race as well)	Patients with seasonal influenza virus infection were over 45 but less than 65 years of age

20. Results	Efficacy	<p>Efficacy results</p> <p>(1) Time to afebrile state The median (95% CI) of the time to afebrile state among the patients adopted for PPS was 40.2 (31.5 to 42.8) hours in the TH Group, 42.2 (37.3 to 62.1) hours in the TL Group and 28.8 (19.8 to 41.5) hours in the OC Group. The difference in mean time to afebrile state between the TH and OC Groups and its 95% CI were -6.6 (-15.7 to 2.5) hours and those between the TL and OC Groups were -13.2 (-23.5 to -2.9) hours. Thus, the lower boundary of the 95% CI for the difference in mean from the OC Group was not below -28.9 hours in either the TH or the TL group. There was a mean difference of 6.6 hours in this parameter between the TH and TL Groups, thus indicating an inter-group difference in dose-response relationship. The median time to afebrile state among the patients adopted for FAS was 40.8 hours in the TH Group, 42.2 hours in the TL Group and 28.8 hours in the OC Group, similar to the data for the PPS. Analysis after adjustment for covariates revealed no differences among hazard ratios.</p> <p>(2) Time to symptom alleviation The median time to symptom alleviation (95% CI) was 54.2 (42.8 to 82.8) hours in the TH Group, 72.8 (65.2 to 94.0) hours in the TL Group and 47.4 (40.5 to 78.6) hours in the OC Group. The difference in mean time to symptom alleviation between the TH and OC Groups and its 95% CI were -6.9 (-31.8 to 18.1) hours, and those between the TL and OC groups were -18.0 (-42.0 to 6.0) hours. Analysis after adjustment for covariates revealed no differences among hazard ratios.</p> <p>(3) Influenza symptom score The geometric mean of the AUC of total symptom score was 463.0 in the TH Group, 577.8 in the TL Group and 380.6 in the OC Group. This parameter did not differ significantly between the TH and OC Groups, while differing significantly between the TL and OC Groups ($p = 0.027$, Wilcoxon rank sum test). In analysis of the score AUC for individual symptoms, there was no significant difference between the TH and OC Groups in terms of the score AUC for any symptom. Between the TL and OC Groups, significant differences in score AUC were noted for cough ($p = 0.024$), pharyngolaryngeal pain ($p = 0.039$), nasal symptoms ($p = 0.029$) and myalgia or arthralgia ($p = 0.015$), with the duration of these symptoms being longer in the TL Group than in the OC Group (for each parameter, the Wilcoxon rank sum test was used).</p> <p>(4) Acetaminophen usage The mean acetaminophen usage was 606.5 mg in the TH Group, 515.2 mg in the TL Group and 423.9 mg in the OC Group. This parameter differed significantly between the TH and OC Groups ($p = 0.038$, Wilcoxon rank sum test).</p> <p>(5) Viral titer Means \pm SD of the viral titer at baseline (enrollment) and on Days 3 and 6 were 2.94 ± 1.82, 0.55 ± 1.07 and 0.04 ± 0.25 in the TH Group, 3.28 ± 1.99, 0.83 ± 1.35 and 0.00 ± 0.00 in the TL Group and 2.85 ± 1.35, 0.53 ± 1.19 and 0.00 ± 0.00 in the OC Group. In each group, viral titers had decreased to nearly zero by Day 3. There were also no inter-group differences in terms of change in viral titers. Analysis after adjustment for covariates likewise revealed no inter-group differences.</p> <p>(6) Secondary infection</p>
----------------	----------	--

	<p>The risk ratio (95% CI) relative to the OC Group was 0.500 (0.047-5.324) for both the TH Group and the TL Group. Thus, the incidence of secondary infection was low in all groups.</p> <p>(7) Others</p> <p>The risk ratio for relapsing influenza infection by Day 13 or 20, relative to the OC Group, was low in both the TH Group and the TL Group.</p> <p>The median time from first drug intake to afebrile state ($\leq 37.4^{\circ}\text{C}$) was 21.1 hours in the TH Group, 31.3 hours in the TL Group and 18.5 hours in the OC Group.</p> <p>The medians (95% CI) of the time to afebrile state during the 2007/2008 season and the 2008/2009 season were 40.0 (23.1 to 42.5) hours and 42.3 (29.9 to 56.4) hours in the TH Group, 42.8 (37.3 to 67.4) hours and 42.2 (18.5 to 67.0) hours in the TL group, and 28.5 (19.7 to 42.5) hours and 30.2 (18.5 to 42.9) hours in the OC Group, respectively. So far as infection with A/H1N1 virus (the viral strain isolated most frequently) was concerned, the medians (95% CI) of the time to afebrile state during the 2007/2008 and 2008/2009 seasons were 39.0 (23.1 to 42.0) hours and 42.3 (29.9 to 56.4) hours in the TH Group, 40.8 (22.2 to 72.9) hours and 37.4 (17.6 to 85.3) hours in the TL group, and 24.1 (18.0 to 39.5) hours and 34.3 (23.5 to 43.3) hours in the OC Group, respectively. Thus, the median time to afebrile state was prolonged during the 2008/2009 season as compared to the 2007/2008 season by 2.3 hours in the TH Group and 1.7 hours in the OC Group. So far as infection with A/H1N1 virus was concerned, this parameter was prolonged during the 2008/2009 season as compared to the 2007/2008 season by 3.3 hours in the TH Group and 10.2 hours in the OC group.</p>
21. Safety Results	<p>(1) In the safety analysis set (n = 160), two patients developed serious adverse events (hospitalization for haematochezia in one TH Group patient and for pneumonia in one TL Group patient). The causal relationship to the test drug was “possibly related” for the former event and “unrelated” for the latter event. No patient died during this study.</p> <p>(2) Other than the serious adverse events, 6 significant adverse events were recorded (one event in one patient from the TH Group, 2 events in 2 from the TL Group and 3 in 3 from the OC Group).</p> <p>Of these events, 3 resulted in discontinuation, including vertigo (seen in one TH Group patient; one event) and gastroenteritis and urticaria (2 OC Group patients; 2 events). The causal relationship to the test drug was not ruled out for any of these events, but none of these events posed particular problems.</p> <p>(3) The incidence of adverse events was 40.0% (22/55 patients, 34 events) in the TH Group, 38.5% (20/52 patients, 35 events) in the TL Group and 43.4% (23/53 patients, 44 events) in the OC Group. Thus, the incidences of adverse events differed little among the three groups. No severe adverse event was seen in any group. The incidence of diarrhoea, which was the most frequent adverse event on the whole, was 14.5% (8/55) in the TH Group, 7.7% (4/52) in the TL Group and 11.3% (6/53) in the OC Group. The incidence of blood uric acid increased, an adverse event specific to T-705a, was 1.8% (1/55) in the TH Group and zero (none) in the TL and OC Groups.</p>
22. Conclusions	<p>Regarding the time to afebrile state (the primary endpoint), the lower boundary of the 95% CI for the difference in the mean of this parameter between the TH or TL Group and the OC Group did not lower than the preset threshold (-28.9 hours), thus endorsing the effectiveness of this drug against seasonal influenza in both the TH</p>

	<p>Group and the TL Group. The difference in the mean time to afebrile state between the TH Group and the TL Group was 6.6 hours, indicating the efficacy of the study drug to be dose dependent. Also, in terms of the time to symptom alleviation (a secondary endpoint of efficacy), the difference in mean between the TH Group and the TL Group was 11.1 hours, indicating the efficacy of the study drug to be dose-dependent. However, as compared to the OC Group serving as the standard therapy group for influenza, the mean time to afebrile state was 6.6 hours longer even in the TH Group. This result indicates the necessity of reviewing the dosing methods and dose levels ensure higher levels of exposure to the drug when it is used for highly pathogenic influenza virus infection whose prognosis may be poor.</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, кодовий номер клінічного випробування	T705aJP205 Клінічне дослідження T-705a, Фаза II; Оцінка чутливості дози для T-705a при лікуванні сезонної інфекції, спричиненої вірусом грипу - рандомізоване, багатоцентрове, подвійне сліпе дослідження -
6. Фаза клінічного випробування	Фаза II
7. Період проведення клінічного випробування	Iwaki Internal Medicine Clinic and 74 other facilities 3 8 січня 2008 року по 9 лютого 2009 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Японія

9. Кількість досліджуваних	160
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою було оцінити відповідь на Т-705а на двох рівнях дози у порівнянні з фосфатом озельтамівіру у пацієнтів із сезонною інфекцією, спричиненою вірусом грипу, що отримували перорально препарат протягом 5 днів. Вторинною метою було оцінити безпеку досліджуваного препарату.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване багатоцентрове подвійне сліпе дослідження (централізована реєстрація, динамічний розподіл)
12. Основні критерії включення	Критерії включення: 1) Вік: старше 45, але молодше 65 років (на момент підписання інформованої згоди) 2) Пацієнти, у яких мазок з носа або глотки дав позитивний результат на антиген вірусу грипу. 3) Пацієнти з температурою тіла (пахвовою) понад 38,0° С на момент включення. 4) Пацієнти, які мають, принаймні, два з наступних симптомів: кашель, фаринголарингеальний біль, нежить, нездужання або втома, міалгія або артралгія, озноб або пітливість. 5) Пацієнти, які можуть підписати добровільну інформовану письмову згоду.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Досліджуваний препарат, № партії: Таблетка Т-705а [100]: кожна таблетка містить 100 мг Т-705 (№ партії KJ501F100) Таблетка плацебо Т-705а: таблетка плацебо, вільна від Т-705, за зовнішнім виглядом не відрізняється від активної таблетки (№ партії KJ601F100) Доза та спосіб введення: (1) ТН група (Т-705а 600 мг × 2 рази / день протягом 1 дня + 600 мг × 1 раз / день протягом 4 днів) (2) ТЛ група (Т-705а 400 мг × 2 рази / день протягом 2-х днів + 400 мг × 1 рази / день протягом 3-х днів)
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Контрольна терапія, № партії: Капсула Таміфлю 75 мг: змінена капсула, приготована з капсули Таміфлю 75мг, що містить 75 мг Озельтамівіру/капсула (№ партії KJ501C075) Капсула плацебо Таміфлю: Капсула плацебо без озельтамівіру, за зовнішнім виглядом не відрізняється від активної капсули (№ партії KJ601C075) Доза та спосіб введення: Група ОС (озельтамівір 75 мг × 2 рази / день протягом 5 днів)
15. Супутня терапія	(1) Супутні препарати Якщо будь-який інший лікарський засіб, окрім випробуваних, застосовується протягом періоду від початку випробуваного лікування до 20-го дня контрольного відвідування (або після припинення лікування випробуваним препаратом), необхідно внести назву препарату, що застосовувався, спосіб його дозування, рівень добової дози, період дозування та цілі у ІРК. 1) Заборонені супутні препарати

	<p>Забороняється вживати лікарські препарати від а) до f) (включаючи їх безрецептурні (ОТС) версії) протягом всього періоду, від початку лікування досліджуваним препаратом до 13-го дня контрольного відвідування (або на момент припинення лікування препаратом, що тестується) або вживати лікарські препарати g) та м) протягом періоду від початку лікування досліджуваним препаратом до 20-го дня контрольного відвідування.</p> <p>а) Жарознижуючі анальгетики, окрім тих, що постачаються організатором (окрім пластирів та інших препаратів для місцевого застосування)</p> <p>б) Комбінований засіб від застуди (включаючи безрецептурні (ОТС) препарати та рослинні препарати, призначені для полегшення симптомів грипу)</p> <p>с) Протикашльові препарати</p> <p>д) Антигістамінні препарати (крім пластирів та інших препаратів для місцевого застосування)</p> <p>е) Препарати теофіліну</p> <p>ф) Пробенецид</p> <p>г) Препарати імуноглобулінів людини</p> <p>h) Препарати, що стимулюють лейкопоез (G-CSF тощо)</p> <p>і) Кортикостероїди</p> <p>j) Імунодепресивні препарати</p> <p>к) Інші протигрипозні препарати (включаючи амантадину гідрохлорид)</p> <p>l) Інші противірусні засоби</p> <p>м) Інші препарати, що знаходяться в розробці</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Ефективність:</p> <p>(1) Первинна кінцева точка Час до нормалізації температури тіла (час від першого прийому препарату до нормалізації температури тіла [$\leq 36,9^{\circ}\text{C}$]) Пацієнти, які брали участь у цьому дослідженні, вимірювали свої показники температури (пахові) чотири рази на день (з інтервалом не менше 4 годин) за допомогою термометра, що постачається організатором, і реєстрували кожен показник температури разом із часом коли її виміряли в щоденнику пацієнта. Якщо температура тіла залишалася до $36,9^{\circ}\text{C}$ або менше протягом 24 годин і більше, після нормалізації температури тіла, пацієнта оцінювали як «афебрильний» і проміжок часу від початку лікування досліджуваним препаратом до афебрильного стану оцінюється як "час до афебрильного стану".</p> <p>(2) Вторинна кінцева точка. 1) Час до полегшення симптомів (тривалість часу від початку лікування препаратом, що тестується, до зникнення всіх симптомів) Пацієнти, які брали участь у цьому дослідженні, оцінювали кожен симптом грипу чотири рази на день (з інтервалом не менше 4 годин), одночасно з вимірюванням температури тіла, та вносили кожен оцінку в щоденник пацієнта. Якщо оцінка всіх симптомів залишалася 1 або нижчою протягом 24 годин або більше після зникнення симптомів, стан пацієнта оцінювався як "полегшення". Тривалість часу від початку лікування досліджуваним препаратом до полегшення оцінювалася як "час до пом'якшення симптомів".</p>

	<p>2) Оцінка симптомів грипу Оцінка симптомів грипу, внесених в щоденник пацієнта, були підраховані для кожного пацієнта, і оцінювали область під кривою оцінки (оцінка AUC) від початку лікування досліджуваним препаратом до моменту зменшення проявів симптомів (перший момент часу, коли всі оцінки були 1 або нижче).</p> <p>3) Вживання ацетамінофену Оцінювали ефект вживання ацетамінофену (препарат, що постачається організатором, але потребує обережності при одночасному застосуванні) у дні 1 та 2.</p> <p>4) Зміна вірусних титрів у мазку з носа Під час включення в дослідження і через 3 та 6 днів після початку, тампони зібрані аплікаторами з бавовняним наконечником на одному або декількох ділянках носової порожнини, поміщали в контейнер, наповнений розчином консерванту для вірусів, і відправляли до Центральної лабораторії. У Центральній лабораторії титр вірусу визначали для кожного мазка.</p> <p>5) Вторинні інфекції дихальної системи Під час кожного візиту пацієнта перевіряли його на наявність / відсутність бактеріальної респіраторної інфекції (вторинна інфекція) та оцінювали симптоми, якщо такі були.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Дослідник оцінював тяжкість кожної побічної події, що мала місце під час дослідження, та оцівав її причинно-наслідковий зв'язок із досліджуваним препаратом.</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 відповідала жодній оцінці з вище наведених, її оцінювали за посиланням на шкалу критеріїв тяжкості. «Легкий», «Помірний», «Тяжкий», «Загрожує життю або інвалідизує» та «Смерть, пов'язана з побічним явищем» відповідала «1-му ступеню», «2-му ступеню», «3-му ступеню», «4-му ступеню» та «5-му ступеню» відповідно.</p> <p>Причинно-наслідковий зв'язок із досліджуваним препаратом оцінювали за шкалою з п'яти категорій 1. «Достовірний», 2. «Ймовірний», 3. «Можливий», 4. «Віддалений» або 5. «Без достовірного зв'язку», відповідно до Критеріїв причинно-наслідкового зв'язку несприятливих явищ. Небажані явища, оцінені як 1-4, розглядалися як такі, що не виключають зв'язок з досліджуваним препаратом.</p>
18. Статистичні методи	<p>Статистичні методи: Ефективність</p> <p>(1) Аналіз первинної кінцевої точки</p> <p>1) Час до афебрильного стану в кожній групі був графічно представлений методом Каплана-Мейера. Дані про відсутність афебрильного стану протягом першого 13-денного періоду оброблялись наступним чином розділу даних.</p>

Медіана цього параметра та його 95% довірчий інтервал (ДІ) були розраховані для груп ТН, ТL та ОС. Міжгрупова різниця середнього часу до афебрильного стану (ОС – ТН та ОС – ТL) та його 95% ДІ. Препарат оцінювали як ефективний, якщо нижня межа 95% ДІ для різниці середнього часу до афебрильного стану між групами ТН або ТL та ОС Group не перевищувала - 28,9 годин.

2) Для збору довідкової інформації, порівняння між групами ОС та ТН та між групами ОС та ТL були створені із використанням узагальненого тесту Вілкоксона.

3) Розраховано АUC часу до афебрильного стану (АUC температури тіла), щоб показати зведені статистичні дані для кожної групи.

4) Час до афебрильного стану піддавали аналізу на підгрупи, шляхом відповідного розподілу суб'єктів відповідно до часу від початку симптомів до включення, віку, статі, шкідливих звичок (паління), використання ацетамінофену, історії вакцинації проти грипу протягом одного року, основних клінічних симптомів, типу вірусу та титру вірусу. Крім того, вплив цих факторів як коваріантів аналізувались дослідницьким способом. Для факторів, які, здавалося б, слугують коваріантами, аналіз проводили після коригування їх впливу.

5) Короткі статистичні дані щодо температури тіла в окремі моменти часу були розраховані для кожної групи, і графічний хід був представлений графічно.

б) Для збору довідкової інформації проаналізували час від початку симптомів до афебрильного стану, використовуючи методи, описані вище в 1) та 2).

(2) Аналіз вторинних кінцевих точок

1) Час до полегшення симптомів

а) Час зменшення прояву симптомів у кожній групі був графічно представлений методом Каплана-Мейера. Медіана цього параметра та його 95% ДІ були розраховані для групи ТН, ТL та ОС. Розраховували міжгрупову різницю середнього часу до зменшення симптомів (ОС-ТН та ОС-ТL) та його 95% ДІ.

б) Для збору довідкової інформації було проведено порівняння між групами ОС та ТН та між групами ОС та ТL із використанням узагальненого тесту Вілкоксона.

в) Час до зменшення симптомів піддавали аналізу підгруп, шляхом відповідного розподілу суб'єктів до часу від початку симптомів до включення в дослідження, а також віку, статі, шкідливих звичок (куріння), використання ацетамінофену, історії вакцинації проти грипу протягом одного року, вихідного рівня температури тіла (пахвова), типу вірусу та титру вірусу. Крім того, вплив цих факторів як коваріантів аналізувались дослідницьким способом. Для факторів, які, здавалося б, слугують коваріантами, аналіз проводили після коригування їх впливу.

д) Для збору довідкової інформації проаналізували час від появи симптомів до їх зникнення, використовуючи методи, описані вище в а) та б).

2) Оцінка симптомів грипу

а) Загальний бал симптомів

I) Зведена статистика щодо часу AUC до зменшення симптомів після початку лікування досліджуваним препаратом (оцінка AUC) були розраховані для кожної групи. На додаток, було проведено порівняння між некомпартментним методом аналізу між ОС та ТН групи та між групами ОС та ТЛ.

II) Оцінка AUC була піддана аналізу підгруп шляхом відповідного розподілу суб'єктів відповідно до часу від початку симптомів до включення в дослідження, віку, статі, шкідливих звичок (куріння), використання ацетамінофену, історії вакцинації проти грипу протягом одного року, вихідної температури тіла (пахвової), типу вірусу і вірусного титру. Крім того, вплив цих факторів як коваріантів аналізувались дослідницьким способом. Для факторів, які, здавалося б, слугують коваріантами, аналіз проводили після коригування їх впливу.

III) Підсумкові статистичні дані, щодо загальної оцінки симптомів в окремі моменти часу були розраховані для кожної групи, і представлені у вигляді графіку.

б) Оцінка за кожний симптом I) Оцінка балів AUC розраховувалася для кожного симптому, а підсумкова статистика розраховувалась для кожної групи. Крім того, було проведено порівняння з некомпартментним методом аналізу між групами ОС та ТН та між групами ОС та ТЛ.

II) Підсумкові статистичні дані щодо балів для кожного симптому в окремі часові проміжки розраховувались для кожної групи, і графік часу відображався графічно.

3) Вживання ацетамінофену

а) Вживання ацетамінофену (препарат, що постачається організатором, але потребує обережності при одночасному застосуванні) порівнювали між групами ОС та ТН та між групами ОС та ТЛ за допомогою аналізу некомпартментного методу.

4) Титри вірусу у мазку з носа

а) Розраховували середню зміну титрів вірусу в мазках з носа від вихідного рівня (на момент включення в дослідження) до 3 та 6 днів у групах ТН, ТЛ та ОС. Крім того, титри вірусів на день 3 та 6 порівнювали між групами ОС та ТН та між групами ОС та ТЛ шляхом хронологічного аналізу коваріації з вихідним значенням.

б) Зміна вірусних титрів у мазку з носа була піддана аналізу підгруп шляхом відповідного розподілу суб'єктів за часом від початку прояву симптомів до включення в дослідження, віком, статтю, шкідливих звичок (паління), історією вакцинації проти вірусу грипу протягом одного року, вихідним рівнем температури тіла (пахвові) і типу вірусу. Крім того, вплив цих факторів як коваріантів було проаналізовано дослідницьким способом. Для факторів, які, здавалося б, слугують коваріантами, аналіз проводили після коригування їх впливу.

в) Короткі статистичні дані щодо титру вірусу в окремі моменти часу були розраховані для кожної групи.

5) Вторинні інфекції дихальної системи

	<p>а) Частоту виникнення вторинних інфекцій розраховували у кожній групі, після чого розраховували співвідношення ризику групи ТН / ОС та співвідношення ризику групи ТL / ОС та їх 95% ДІ.</p> <p>(3) Інші аналізи</p> <p>1) Рецидивуюча грипозна інфекція Для кожної групи були проведені розрахунки щодо відсотка пацієнтів, у яких виявили рецидив або загострення лихоманки або інших симптомів під час відвідування через 20 днів після того, як дослідник прийняв рішення про «афебрильний стан» або «полегшення» відповідно до визначених даних в протоколі. Далі було проведено розрахунок співвідношення ризиків групи ТН/ОС групи та співвідношення ризиків групи ТL / ОС групи в окремі часові проміжки та їх 95% ДІ.</p> <p>Безпека</p> <p>(1) Побічні ефекти</p> <p>1) Окремі побічні явища, про які повідомлялося, були класифіковані відповідно до MedDRA / J (вер. 10.1).</p> <p>2) Частоту несприятливих явищ було проаналізовано щодо групових та причинно-наслідкових зв'язків. Розраховано співвідношення ризику ТН групи / ТL групи та його 95% ДІ.</p> <p>3) Для збору довідкової інформації було розраховано співвідношення ризиків груп ТН та ТL щодо групи ОС та 95% ДІ.</p> <p>4) Були підготовлені таблиці з переліком побічних явищ за SOC (системно-органні класи) та РТ (переважних термінів) MedDRA.</p> <p>(2) Життєво важливі показники</p> <p>1) Підсумкові статистичні дані розраховувались для кожної групи та кожного часового проміжку.</p> <p>2) Часовий курс був представлений графічно.</p> <p>3) Для кожної групи були підготовлені таблиці змін від базового рівня (на момент включення в дослідження) до 3-го дня та від вихідного рівня до 6-го дня.</p> <p>(3) Дані клінічних лабораторних досліджень</p> <p>1) Підсумкові статистичні дані розраховувались для кожної групи та кожного моменту часу.</p> <p>2) Часовий курс був представлений графічно.</p> <p>3) Для кожної групи були підготовлені таблиці змін від базового рівня (на момент включення в дослідження) до 3-го дня та від базового рівня до 6-го дня.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Пацієнти із сезонною інфекцією вірусу грипу яким було більше 45 років, але менше 65 років.
20. Результати ефективності	<p>Результати ефективності</p> <p>(1) Час до досягнення афебрильного стану Медіана (95% ДІ) часу до досягнення афебрильного стану серед пацієнтів, прийнятих для PPS, становила 40,2 (від 31,5 до 42,8) годин у групі ТН, 42,2 (від 37,3 до 62,1) годин у групі ТL та 28,8 (19,8 до 41,5) години в групі ОС. Різниця середнього часу до афебрильного стану між групами ТН та ОС та її 95% ДІ становила -6,6 (-15,7-2,5)</p>

	<p>годин, а між групами TL та ОС становила - 13,2 (-23,5-2,9) годин. Таким чином, нижня межа 95% ДІ для різниці середнього значення для групи ОС не була нижче -28,9 години ні в групі ТН, ні в групі TL. Середня різниця цього параметру у групах ТН та TL становила 6,6 години, що вказує на міжгрупову різницю у співвідношенні доза-реакція. Середній час до афебрильного стану серед пацієнтів, прийнятих для FAS, становив 40,8 години в групі ТН, 42,2 години в групі TL та 28,8 години в групі ОС, аналогічно даним для PPS. Аналіз після коригування для коваріантів не виявив різниці між коефіцієнтами ризику.</p> <p>(2) Час до полегшення симптомів</p> <p>Середній час до полегшення симптомів (95% ДІ) становив 54,2 (42,8-82,8) годин у групі ТН, 72,8 (65,2-94,0) годин у групі TL та 47,4 (40,5-78,6) годин в групі ОС. Різниця в середньому часі до полегшення симптомів між групами ТН і ОС та її 95% ДІ становила -6,9 (-31,8-18,1) годин, а між групами TL та ОС становила -18,0 (-42,0-6,0) годин. Аналіз після коригування для коваріантів не виявив різниці між коефіцієнтами ризику.</p> <p>(3) Оцінка симптомів грипу</p> <p>Середнє геометричне значення AUC загальної оцінки симптомів становило 463,0 у групі ТН, 577,8 у групі TL та 380,6 у групі ОС. Цей параметр суттєво не відрізнявся між групами ТН та ОС, водночас суттєво відрізняючись між групами TL та ОС ($p = 0,027$, тест суми рангу Вілкоксона). При аналізі оцінки AUC для окремих симптомів не було суттєвої різниці між групами ТН і ОС, щодо оцінки AUC для будь-якого симптому. Між групами TL та ОС помічені суттєві відмінності в показниках AUC для таких симптомів як кашель ($p = 0,024$), біль у горлі ($p = 0,039$), нежить ($p = 0,029$) та міалгії або артралгії ($p = 0,015$), ці симптоми триваліші в групі TL, ніж у групі ОС (для кожного параметра використовувався тест суми рангу Вілкоксона).</p> <p>(4) Вживання ацетамінофену</p> <p>Середня доза споживання ацетамінофену становила 606,5 мг у групі ТН, 515,2 мг у групі TL та 423,9 мг у групі ОС. Цей параметр суттєво відрізнявся між групами ТН та ОС ($p = 0,038$, тест суми рангу Вілкоксона).</p> <p>(5) Вірусний титр</p> <p>Значення \pm SD вірусного титру на початковому рівні (при включенні в дослідження) на 3 та 6 дні становили $2,94 \pm 1,82$, $0,55 \pm 1,07$ та $0,04 \pm 0,25$ у групі ТН, $3,28 \pm 1,99$, $0,83 \pm 1,35$ та $0,00 \pm 0,00$ у групі TL та $2,85 \pm 1,35$, $0,53 \pm 1,19$ та $0,00 \pm 0,00$ у групі ОС. У кожній групі вірусні титри до 3-го дня знизились майже до нуля. Також не було різниці між групами щодо змін титру вірусу. Аналіз після корегування для коваріантів також не виявив міжгрупових відмінностей.</p> <p>(6) Вторинна інфекція</p> <p>Співвідношення ризику виникнення вторинної інфекції (95% ДІ) щодо групи ОС становило 0,500 (0,047-5,324), як для групи ТН, так і для групи TL. Таким чином, частота вторинної інфекції була низькою у всіх групах.</p> <p>(7) Інші</p>
--	---

	<p>Співвідношення ризику розвитку рецидиву грипозної інфекції до 13 або 20 дня щодо групи ОС було низьким, як у групі ТН, так і у групі ТЛ. Медіана часу від першого прийому ліків до афебрильного стану ($\leq 37,4^{\circ}\text{C}$) становила 21,1 години у групі ТН, 31,3 години у групі ТЛ та 18,5 години у групі ОС.</p> <p>Медіани (95% ДІ) часу досягнення афебрильного стану протягом сезону 2007/2008 та сезону 2008/2009 становили 40,0 (від 23,1 до 42,5) годин та 42,3 (29,9 до 56,4) годин у групі ТН, 42,8 (37,3 до 67,4) години та 42,2 (від 18,5 до 67,0) годин у групі ТЛ та 28,5 (19,7 до 42,5) годин та 30,2 (18,5 до 42,9) годин у групі ОС відповідно. Що стосується зараження вірусом грипу А / Н1N1 (вірусний штам, який виділяється найчастіше), медіани (95% ДІ) часу до афебрильного стану протягом сезонів 2007/2008 та 2008/2009 становили 39,0 (23,1-42,0) години та 42,3 (29,9 до 56,4) годин у групі ТН, 40,8 (22,2 до 72,9) годин та 37,4 (17,6 до 85,3) годин у групі ТЛ та 24,1 (18,0 до 39,5) годин та 34,3 (23,5 до 43,3) годин в ОС Group, відповідно. Таким чином, медіана часу до афебрильного стану була тривалішою протягом сезону 2008/2009 порівняно з сезоном 2007/2008 на 2,3 години в групі ТН та на 1,7 години в групі ОС. Що стосується зараження вірусом грипу А / Н1N1, цей параметр був тривалішим протягом сезону 2008/2009 порівняно з сезоном 2007/2008 на 3,3 години в групі ТН та на 10,2 години в групі ОС.</p>
21. Результати безпеки	<p>(1) При аналізі безпеки ($n = 160$) у двох пацієнтів виникли серйозні побічні явища (госпіталізація з приводу гематокезії у одного пацієнта групи ТН та пневмонії у одного пацієнта групи ТЛ). Причинно-наслідковий зв'язок із досліджуваним препаратом був «можливо пов'язаним» для першого випадку та «не пов'язаним» із другим випадком. Жоден пацієнт не помер під час цього дослідження.</p> <p>(2) Окрім серйозних побічних явищ, було зафіксовано 6 значущих побічних явищ (однин випадок у одного пацієнта з групи ТН, 2 випадки у 2 з групи ТЛ та 3 випадки у 3 з групи ОС). З цих подій 3 призвели до припинення лікування, вони включали в себе запаморочення (спостерігалось у одного пацієнта групи ТН; один випадок), гастроентерит та кропив'янку (2 пацієнти групи ОС; 2 випадки). Причинно-наслідковий зв'язок з досліджуваним препаратом не виключався для жодної з цих подій, але жодна з цих подій не створювала особливих проблем.</p> <p>(3) Частота побічних явищ становила 40,0% (22/55 пацієнтів, 34 випадки) у групі ТН, 38,5% (20/52 пацієнта, 35 випадків) у групі ТЛ та 43,4% (23/53 пацієнта, 44 випадки) в групі ОС. Таким чином, частота розвитку побічних явищ мало відрізнялася серед трьох груп. Жодної тяжкої побічної дії не спостерігалось в жодній групі. Частота діареї, яка була найбільш частою побічною реакцією, становила 14,5% (8/55) у групі ТН, 7,7% (4/52) у групі ТЛ та 11,3% (6/53) у групі ОС. Частота підвищення рівня сечової кислоти в крові, яка є специфічною для Т-705а, становила 1,8% (1/55) у групі ТН, та нуль (жодної) у групах ТЛ та ОС.</p>

22. Висновок (заключення)	<p>Що стосується часу досягнення афебрильного стану (первинна кінцева точка), нижня межа 95% ДІ, для різниці середнього значення цього параметра між групою ТН або ТЛ та групою ОС не була нижчою за попередньо встановлений поріг (-28,9 години), підтверджуючи таким чином ефективність цього препарату проти сезонного грипу як у групі ТН, так і у групі ТЛ. Різниця середнього часу досягнення афебрильного стану між групою ТН та групою ТЛ становила 6,6 години, що вказує на ефективність досліджуваного препарату залежно від дози. Крім того, з точки зору часу, що необхідний для полегшення симптомів (вторинна кінцева точка ефективності), різниця середнього значення серед групи ТН та групи ТЛ становила 11,1 години, що вказує на ефективність досліджуваного препарату, яка залежить від дози. Однак, порівняно з групою ОС, яка служила стандартною групою терапії грипу, середній час до досягнення афебрильного стану був на 6,6 години довшим навіть ніж у групі ТН. Цей результат вказує на необхідність перегляду рівнів дозування, бо режими дозування забезпечують більш високий рівень впливу препарату, коли він застосовується при високопатогенному вірусу грипу, прогноз якого може бути несприятливим.</p>
---------------------------	---

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

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

