

## Antivirals Antivirais

# Drug(s) Favipiravir (Avigan®, Favilavir)

Dr. Andrés R. Pérez Riera

### AHFS Class

Antiviral 8:18.32 *Observation:* Acronym definition. AHFS, American Hospital Formulary Service.

**Antiviral 8: 18.32 Observação: Definição de sigla. AHFS, Serviço Americano de Formulários Hospitalares.**

### Rational

Broad-spectrum antiviral with in vitro activity against various viruses, including coronaviruses 1–5 In vitro evidence of activity against SARS-CoV-2 in infected Vero E6 cells reported with high concentrations of the drug 1, 5, 16 Licensed in Japan and China for treatment of influenza 2, 4, 6

### Racional

**Antiviral de amplo espectro com atividade in vitro contra vários vírus, incluindo coronavírus 1–5 Evidência in vitro de atividade contra SARS-CoV-2 em células Vero E6 infectadas relatadas com altas concentrações da droga 1, 5, 16 Licenciada no Japão e na China para tratamento da gripe 2, 4, 6**

### Trials or Clinical Experience

Only very limited clinical trial data available to date to evaluate use of favipiravir in the treatment of COVID-19 Open-label, prospective, randomized, multicenter study in 236 adults with COVID-19 pneumonia in China (ChiCTR2000030254): Favipiravir (1600 mg orally twice daily on day 1, then 600 mg orally twice daily thereafter for 7–10 days) was associated with greater clinical recovery rate at 7 days (61 vs 52%)

compared with the control group treated with umifenovir (Arbidol®; 200 mg 3 times daily for 7–10 days). Stratified by disease severity, clinical recovery rate at day 7 in pts with moderate COVID-19 pneumonia was 71% in the favipiravir group vs 56% in the umifenovir group; clinical recovery rate in those with severe to critical COVID-19 pneumonia was 6% vs 0%, respectively. Twice as many pts in the favipiravir group had severe to critical disease compared with the group receiving umifenovir. 6 In a small, open-label, nonrandomized study in patients with non-severe COVID19 in China (ChiCTR2000029600), favipiravir (1600 mg orally twice daily on day 1, then 600 mg orally twice daily on days 2– 14) (n=35) was associated with decreased median time to viral clearance (4 vs 11 days) and higher improvement rate on chest CT imaging on day 14 (91 vs 62%) compared with the control group receiving lopinavir/ritonavir (n=45); both groups also received aerosolized interferon  $\alpha$ -1b. 15 Italy: Randomized, placebo-controlled multicenter trial (NCT04336904) to evaluate efficacy and safety of favipiravir in pts with moderate COVID-19 7 US: Randomized, controlled open-label proof-of-concept trial (NCT04358549) of favipiravir for the treatment of COVID-19 7,10 US: Randomized, open-label trial (NCT04346628) to evaluate efficacy of favipiravir in pts with mild, uncomplicated COVID-19 7 Multiple clinical trials initiated in pts with COVID-19 in China, Japan, and other countries to evaluate favipiravir alone or in conjunction with other antivirals or other agents (some listed below): 7-9 NCT04310228 NCT04319900 NCT04303299 NCT04333589 NCT04336904 NCT04345419 NCT04351295 NCT04349241

### **Ensaaios ou Experiência Clínica**

**Até o momento, existem dados limitados de ensaios clínicos disponíveis para avaliar o uso de favipiravir no tratamento de COVID-19 Estudo aberto, prospectivo, randomizado, multicêntrico em 236 adultos com pneumonia por COVID-19 na China (ChiCTR2000030254):**

**Favipiravir (1600 mg por via oral) duas vezes ao dia no dia 1, depois 600 mg por via oral duas vezes ao dia por 7 a 10 dias) foram associadas a uma maior taxa de recuperação clínica em 7 dias (61 vs 52%) em comparação com o grupo controle tratado com umifenovir (Arbidol®; 200 mg 3 diariamente por 7 a 10 dias). Estratificada pela gravidade da doença, a taxa de recuperação clínica no dia 7 em pacientes com pneumonia moderada por COVID-19 foi de 71% no grupo favipiravir vs 56% no grupo umifenovir; a taxa de recuperação clínica naqueles com pneumonia grave a crítica com COVID-19 foi de 6% vs 0%, respectivamente. Duas vezes mais pacientes no grupo**

**favipiravir tiveram doença grave a crítica em comparação com o grupo que recebeu umifenovir. 6 Em um pequeno estudo aberto, não randomizado, em pacientes com COVID19 não grave na China (ChiCTR2000029600), favipiravir (1600 mg por via oral duas vezes ao dia no dia 1, e 600 mg por via oral duas vezes ao dia nos dias 2 a 14) (n = 35) associou-se à diminuição do tempo médio até a depuração viral (4 x 11 dias) e maior taxa de melhora na tomografia computadorizada de tórax no dia 14 (91 x 62%) em comparação com o grupo controle que recebeu lopinavir / ritonavir (n = 45); ambos os grupos também receberam interferon a-1b em aerossol. 15 Itália: Ensaio multicêntrico randomizado e controlado por placebo (NCT04336904) para avaliar a eficácia e segurança de favipiravir em pacientes com COVID-19 moderado 7 US: Ensaio de conceito aberto randomizado e controlado (NCT04358549) de favipiravir para o tratamento do COVID-19 7,10 US: ensaio clínico randomizado (NCT04346628) para avaliar a eficácia do favipiravir em pacientes com COVID-19 leve e descomplicado 7 Vários ensaios clínicos iniciados em pacientes com COVID-19 na China, Japão e outros países para avaliar o favipiravir isoladamente ou em conjunto com outros antivirais ou outros agentes (alguns listados abaixo): 7-9 NCT04310228 NCT04319900 NCT04303299 NCT04333589 NCT04336904 NCT04345419 NCT04351295 NCT04351295 NCT043412241**

## **Dosage**

Favipiravir dosage of 1800 mg twice daily on day 1, then 600 mg three times daily thereafter for up to 14 days 7 Protocol in one ongoing trial (NCT04346628) for treatment of mild COVID-19 specifies a favipiravir dosage of 1800 mg on day 1, then 800 mg twice daily on days 2–10 7 Protocol in one ongoing trial (NCT04349241) for treatment of non-severe COVID-19 specifies a favipiravir dosage of 1600 mg every 12 hours on day 1, then 600 mg every 12 hours on days 2–10 7 Protocol in one ongoing trial NCT04358549 for treatment of COVID-19 specifies a favipiravir dosage of 1800 mg twice daily on day 1, then 1000 mg twice daily on days 2–14 7 Protocol in one ongoing trial (NCT04373733; PIONEER) for early treatment of suspected or confirmed COVID-19 specified a favipiravir dosage of 1800 mg twice daily on day 1, followed by 800 mg twice daily on days 2–10 7 Because high favipiravir concentrations are required for in vitro activity against SARS-CoV-2, 1, 5, 13 it has been suggested that high favipiravir dosages, like those used in the treatment of Ebola virus disease, should be considered for the treatment of COVID-19. 11, 19, 20 One such

favipiravir regimen used in the treatment of Ebola virus disease includes a loading dosage of 6000 mg (doses of 2400 mg, 2400 mg, and 1200 mg given 8 hours apart on day 1), then a maintenance dosage of 1200 mg every 12 hours on days 2–10. 12, 13 One pharmacokinetic simulation model suggested that a dosage of 2400 mg twice daily on day 1, followed by 1600 mg twice daily on days 2–10 should achieve adequate favipiravir trough plasma concentrations and may be more pharmacologically relevant 19

## **Dosagem**

**Dosagem de favipiravir de 1800 mg duas vezes ao dia no dia 1 e, em seguida, 600 mg três vezes ao dia por até 14 dias 7** Protocolo em um estudo em andamento (NCT04346628) para tratamento de COVID-19 leve especifica uma dosagem de favipiravir de 1800 mg no dia 1, então 800 mg duas vezes ao dia nos dias 2–10 7 Protocolo em um estudo em andamento (NCT04349241) para tratamento de COVID-19 não grave especifica uma dose de favipiravir de 1600 mg a cada 12 horas no dia 1 e depois 600 mg a cada 12 horas nos dias 2–10 7

**Protocolo em um estudo em andamento NCT04358549 para tratamento de COVID-19 especifica uma dose de favipiravir de 1800 mg duas vezes ao dia no dia 1, e 1000 mg duas vezes ao dia nos dias 2–14 7**

**Protocolo em um estudo em andamento (NCT04373733; PIONEER) para o tratamento precoce de COVID-19 suspeito ou confirmado, especificou uma dose de 1800 mg duas vezes ao dia no dia 1, seguida de 800 mg duas vezes ao dia nos dias 2 a 10 7** Como são necessárias altas concentrações de favipiravir para a atividade in vitro contra a SARS-CoV-2, 1, 5, 13 foi sugerido que dosagens elevadas de favipiravir, como as usadas no tratamento da doença pelo vírus Ebola, devem ser consideradas para o tratamento de COVID-19. 11, 19, 20 Um desses regimes de favipiravir usado no tratamento da doença pelo vírus Ebola inclui uma dose de carga de 6000 mg (doses de 2400 mg, 2400 mg e 1200 mg, com 8 horas de intervalo no dia 1), depois uma dose de manutenção de 1200 mg a cada 12 horas nos dias 2 a 10. 12, 13 Um modelo de simulação farmacocinética sugeriu que uma dose de 2400 mg duas vezes ao dia no dia 1, seguida de 1600 mg duas vezes ao dia nas segundas 2-10 deve atingir favipiravir adequado nas concentrações plasmáticas do favipiravir e pode ser mais relevante farmacologicamente 19

## **Comments**

Caution at such dosages. 19, 20 Favipiravir is associated with QT prolongation. 21 Some have suggested close cardiac and hepatic monitoring during treatment, as well as monitoring of plasma and tissue concentrations of the drug and, if possible, the active metabolite. 19, 20, 21 Some data suggest that favipiravir exposure may be greater in Asian populations. 17, 19 Early embryonic deaths and teratogenicity observed in animal studies. Favipiravir is contraindicated in women with known or suspected pregnancy and precautions should be taken to avoid pregnancy during treatment with the drug. 14 If favipiravir is used in pts receiving acetaminophen, the maximum recommended daily dosage of acetaminophen is 3 g 17, 18

### **Comentários**

**Cuidado em tais dosagens. 19, 20 O favipiravir está associado ao prolongamento do intervalo QT. 21 Alguns sugeriram um monitoramento cardíaco e hepático próximo durante o tratamento, bem como o monitoramento das concentrações plasmáticas e teciduais da droga e, se possível, do metabólito ativo. 19, 20, 21 Alguns dados sugerem que a exposição ao favipiravir pode ser maior em populações asiáticas. 17, 19**

**Mortes embrionárias precoces e teratogenicidade observadas em estudos com animais. O favipiravir está contra-indicado em mulheres com gravidez conhecida ou suspeita e devem ser tomadas precauções para evitar a gravidez durante o tratamento com a droga. 14 Se o favipiravir for usado em pacientes que recebem acetaminofeno, a dose diária máxima recomendada de acetaminofeno é 3 g 17, 18**

### **References**

1. Wang M, Cao R, Zhang L et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res. 2020;30:269–271. PMID: 32020029 DOI: 10.1038/s41422-020-0282-0
2. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). Drug Discov Ther. 2020;14:58–60. PMID: 32147628 DOI: 10.5582/ddt.2020.01012
3. Li G, De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). Nat Rev Drug Discov. 2020;19:14–150. PMID: 32127666 DOI: 10.1038/d41573-020-00016-0
4. De Clercq E. New nucleoside analogues for the treatment of hemorrhagic fever virus infections. Chem Asian J. 2019;14:3962–3968. PMID: 31389664 DOI: 10.1002/asia.201900841



5. McCreary EK, Pogue M, on behalf of the Society of Infectious Diseases Pharmacists. COVID-19 Treatment: a review of early and emerging options. *Open Forum Infectious Diseases*. 2020; 7:ofaa105. PMID: 32284951 DOI: 10.1093/ofid/ofaa10
6. Chen C, Zhang Y, Huang J et al. Favipiravir versus arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. medRxiv. Posted April 15, 2020. Preprint (not peer reviewed). DOI: 10.1101/2020.03.17.20037432
7. U.S. National Library of Medicine. [ClinicalTrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). Accessed 2020 May 4. Available at <http://www.clinicaltrials.gov>
8. Chinese Clinical Trial Registry. Accessed 2020 Apr 23. Available at <http://www.chictr.org/cn>
9. NIPH Clinical Trials Search: NIPH Clinical Trials Search of Japan. Accessed 2020 Apr 8. Available at <https://rctportal.niph.go.jp/en>
10. McGrane V. Massachusetts to launch first US trial of Japanese coronavirus drug. *Boston Globe*. Updated 2020 Apr 15. Accessed 2020 Apr 14. Available at: <https://www.bostonglobe.com/2020/04/07/metro/massachusetts-launch-first-trial-japanese-covid-drug>
11. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ et al. Pharmacologic treatments for Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA*. 2020. PMID: 32282022 DOI: 10.1001/jama.2020.6019
12. Mentré F, Taburet AM, Guedj J et al. Dose regimen of favipiravir for Ebola virus disease. *Lancet Infect Dis*. 2015; 15: 150-1. PMID: 25435054 DOI: 10.1016/S1473-3099(14)71047-3.
13. Sissoko D, Laouenan C, Folkesson E et al. Experimental treatment with favipiravir for Ebola virus disease (the JIKI Trial): a historically controlled, single-arm proof-of-concept trial in Guinea. *PLoS Med*. 2016; 13: e1001967. PMID: 26930627 DOI: 10.1371/journal.pmed.1001967
14. Taisho Toyama Pharmaceutical Co., Ltd. Avigan® (favipiravir) tablets prescribing information [English translation]. Tokyo, Japan; 2017 Nov. Accessed 2020 Apr 14. Available at: [https://www.cdc.gov.tw/File/Get/ht8jUiB\\_MI-aKnlwstwzvw](https://www.cdc.gov.tw/File/Get/ht8jUiB_MI-aKnlwstwzvw)
15. Cai Q, Yang M, Liu D et al. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study. *Engineering (Beijing)*. 2020. PMID: 32346491 DOI: 10.1016/j.eng.2020.03.007
16. Choy KT, Wong AY, Kaewpreedee P et al. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. *Antiviral Res*. 2020; 178: 104786. PMID: 32251767 DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104786

- 17.** Du YX, Chen XP. Favipiravir: Pharmacokinetics and concerns about clinical trials for 2019-nCoV infection. *Clin Pharmacol Ther.* 2020. PMID: 32246834 DOI: 10.1002/cpt.1844
- 18.** Zhao Y, Harmatz JS, Epstein CR et al. Favipiravir inhibits acetaminophen sulfate formation but minimally affects systemic pharmacokinetics of acetaminophen. *Br J Clin Pharmacol.* 2015. 80:1076-85. PMID: 25808818 DOI: 10.1111/bcp.12644
- 19.** Eloy P, Solas C, Touret F et al. Dose rationale for favipiravir use in patients infected with SARS-CoV-2. *Clin Pharmacol Ther.* 2020. PMID: 32350860 DOI: 10.1002/cpt.1877
- 20.** Du YX, Chen XP. Response to "Dose rationale for favipiravir use in patients infected with SARS-CoV-2". *Clin Pharmacol Ther.* 2020. PMID: 32353191 DOI: 10.1002/cpt.1878
- 21.** Naksuk N, Lazar S, Peeraphatdit TB. Cardiac safety of off-label COVID-19 drug therapy: a review and proposed monitoring protocol. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2020:2048872620922784. PMID: 32372695 DOI: 10.1177/2048872620922784