



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



Scheda informativa su FAVIPIRAVIR

A cura di:

Annalisa Capuano, Società Italiana di Farmacologia, Unità di crisi SIF su SARS-CoV-2, Carmen Ferrajolo, Università degli Studi della Campania “Luigi Vanvitelli”
Aggiornamento del 27 marzo 2020

GIORGIO RACAGNI
Presidente

GIUSEPPE CIRINO
Presidente Eletto

GIAMBATTISTA BONANNO
NICOLETTA BRUNELLO
ROMANO DANESI
ANNAMARIA DE LUCA
PATRIZIA HRELIA
MARCO PISTIS
Consiglieri

CARLA GHELARDINI
Segretario

ALESSANDRO MUGELLI
Past President

Descrizione del farmaco

Favipiravir è un farmaco antivirale prodotto dalla *Fujifilm Toyama Chemical Co., Ltd*, e approvato dalla *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency* (PMDA) in Giappone nel 2014 con il nome commerciale di **Avigan**, per il trattamento dell'influenza da nuovi o riemergenti ceppi virali che non rispondono alle terapie antivirali convenzionali [1]. Data la sua attività contro diversi ceppi di influenza sulla base di dati preclinici, il farmaco è stato utilizzato in *off-label* in altri paesi per trattare infezioni da nuovi virus tra cui Ebola e Lassa e, più recentemente, il 15 Febbraio è stato approvato in Cina per il trattamento della influenza da SARS-CoV-2. L'uso del medicinale non è autorizzato nei paesi dell'Unione Europea né negli USA.

Razionale d'uso off label del farmaco per il trattamento delle infezioni da SARS-CoV-2

Il razionale di impegno del farmaco per il trattamento di COVID-19 si basa sull'esperienza di un gruppo di ricerca cinese che ha condotto uno studio clinico in open-label, controllato e non randomizzato presso il Third People's Hospital of Shenzhen (China) su 80 pazienti **positivi al nuovo coronavirus (tramite tampone orofaringeo o prelievo ematico) e con comparsa della sintomatologia nei 7 giorni precedenti l'arruolamento nello studio**. Dai risultati preliminari dello studio, favipiravir - ora prodotto dalla *Haizheng Pharmaceutical Co.* - su 35 pazienti ha mostrato una attività antivirale più potente rispetto all'associazione lopinavir/ritonavir (n= 45) in termini di tempo di *clearance virale* (eliminazione del virus) e di tasso di miglioramento dell'immagine TC toracica, a fronte di un miglior profilo di tollerabilità [2]. Tuttavia, come sottolineano gli autori stessi dello studio, i risultati devono essere interpretati con cautela considerando la natura preliminare dello studio stesso che presenta dei limiti metodologici che potrebbero comportare risultati distorti rispetto a quelli ottenuti. Lo studio è stato condotto in aperto e il trattamento non è stato assegnato per randomizzazione; in entrambi i gruppi, i pazienti assumevano in aggiunta interferone alfa-1b per via aerosolica, e sono stati esclusi dallo studio pazienti più complessi e in fase avanzata della malattia, per cui i dati non si possono estendere ad una popolazione con sintomatologia

Segreteria Organizzativa:

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: presidente@sif-farmacologia.it – sif.farmacologia@segr.it

Sede del Presidente:

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: giorgio.racagni@unimi.it

Sede del Presidente Eletto:

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia
Tel. +39 081678442 – E-mail: cirino@unina.it

Sede del Segretario:

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: carla.ghelardini@unifi.it



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



più grave e con una alta carica virale. Infine, la stessa correlazione tra carica virale e prognosi della patologia non è stata chiarita.

Caratteristiche farmacodinamiche e meccanismo d'azione

GIORGIO RACAGNI
Presidente

GIUSEPPE CIRINO
Presidente Eletto

GIAMBATTISTA BONANNO
NICOLETTA BRUNELLO
ROMANO DANESI
ANNAMARIA DE LUCA
PATRIZIA HRELIA
MARCO PISTIS
Consiglieri

CARLA GHELARDINI
Segretario

ALESSANDRO MUGELLI
Past President

Favipiravir è un nuovo tipo di inibitore dell'RNA polimerasi RNA-dipendente (RdRp), analogo dell'acido nucleico purinico, che, somministrato come profarmaco, esercita la sua attività antivirale tramite il suo metabolita attivo, favipiravir-RTP (*favipiravir ribofuranosyl-5'-triphosphate*) [3]. Il metabolita attivo viene riconosciuto come substrato che inibisce selettivamente e potentemente l'RNA polimerasi RNA-dipendente (RdRp) dei virus RNA, impedendo, così, la replicazione del genoma virale. **Poiché il dominio catalitico di RdRp è conservato in vari tipi di virus RNA, questo meccanismo d'azione sostiene uno spettro più ampio di attività antivirali di favipiravir.** Inoltre, il farmaco presenta un ulteriore meccanismo d'azione, tramite cui induce un alto tasso di mutazioni dell'RNA che genera un fenotipo virale non vitale [4].

Esistono diverse ipotesi su come questo farmaco interagisca con RdRp. Alcuni studi hanno dimostrato che quando favipiravir-RTP è incorporato in un filamento di RNA nascente, previene l'allungamento del filamento di RNA e la proliferazione virale. Studi hanno anche scoperto che la presenza di analoghi delle purine può ridurre l'attività antivirale di favipiravir, suggerendo la competizione tra favipiravir-RTP e nucleosidi purinici per il legame RdRp [5]. Favipiravir, pertanto, è attivo contro un'ampia gamma di virus influenzali, tra cui A (H1N1) pdm09, A (H5N1) e il virus aviario A (H7N9). Inoltre inibisce i ceppi di influenza resistenti agli attuali farmaci antivirali e mostra un effetto sinergico in combinazione con oseltamivir, ampliando così le opzioni di trattamento dell'influenza. Oltre alla sua attività sui virus influenzali, diversi studi in vitro e su modelli animali hanno dimostrato che favipiravir blocca la replicazione di molti altri virus RNA, inclusi gli arenavirus (Junin, Machupo e Pichinde) [6]; flebovirus (febbre della Rift Valley, febbre sandfly e Punta Toro); hantavirus (Maporal, Dobrava e Prospect Hill) [7]; flavivirus (febbre gialla e West Nile) [8]; enterovirus (poliomielite e rinovirus); alphavirus, virus dell'encefalite equina occidentale [9]; norovirus [10] e paramyxovirus, virus respiratorio sinciziale [11]. Tuttavia, contro la maggior parte dei virus, la potenza dell'attività antivirale è risultata da moderata a debole, con necessità di aumentare le dosi somministrate.

Caratteristiche farmacocinetiche

La farmacocinetica di favipiravir si presenta complessa, non lineare, tempo e dose dipendente e può essere influenzata dal peso corporeo [12]. La biodisponibilità è quasi completa al 97,6%. La Cmax media per il programma

Segreteria Organizzativa:

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: presidente@sif-farmacologia.it – sif.farmacologia@segr.it

Sede del Presidente:

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia
Tel. +39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: giorgio.racagni@unimi.it

Sede del Presidente Eletto:

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia
Tel. +39 081678442 – E-mail: cirino@unina.it

Sede del Segretario:

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: carla.ghelardini@unifi.it



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



GIORGIO RACAGNI
Presidente

GIUSEPPE CIRINO
Presidente Eletto

GIAMBATTISTA BONANNO
NICOLETTA BRUNELLO
ROMANO DANESI
ANNAMARIA DE LUCA
PATRIZIA HRELIA
MARCO PISTIS
Consiglieri

CARLA GHELARDINI
Segretario

ALESSANDRO MUGELLI
Past President

posologico raccomandato è pari a 51,5 µg/mL. Studi che confrontano gli effetti farmacocinetici di dosi multiple di favipiravir in soggetti americani e giapponesi sani hanno evidenziato differenze tra le diverse etnie e che per i pazienti giapponesi sono state registrate C_{max} da dose iniziale e finale più alte rispetto ai pazienti americani.

Somministrato in dose singola di 400 mg insieme al cibo, la C_{max} del farmaco diminuisce. Somministrato a una dose più elevata o in dosi multiple, si verifica potenzialmente un'inibizione irreversibile dell'aldeide ossidasi e l'effetto del cibo sulla C_{max} diminuisce. Il farmaco presenta un volume apparente di distribuzione di 15-20 L e un legame farmaco-proteico del 54%, legandosi principalmente all'albumina sierica.

Favipiravir è ampiamente metabolizzato, subisce idrossilazione principalmente dall'aldeide ossidasi, di cui però è anche inibitore, per cui è necessaria una dose di carico iniziale per raggiungere livelli plasmatici adeguati. I metaboliti di favipiravir sono principalmente eliminati per via renale, ma sono state individuate tracce del farmaco e dei suoi metaboliti nel latte materno e nello sperma. L'emivita di eliminazione di favipiravir è stimata tra 2 e 5,5 ore, tuttavia non sono note informazioni sulla concentrazione intracellulare di trifosfato nel tratto respiratorio. Inoltre, livelli plasmatici più bassi del previsto sono stati osservati nei pazienti con infezione da virus Ebola o con gravi sintomi influenzali, sollevando preoccupazioni sull'alterazione di biodisponibilità e/o sul metabolismo in pazienti gravemente malati [13, 14].

Regime posologico

Il regime posologico orale di favipiravir approvato per il trattamento di pazienti adulti con infezione da virus influenzali nuovi o riemergenti, che non rispondono alle terapie convenzionali prevede due somministrazioni di una dose di 1600 mg il primo giorno della terapia e due somministrazioni giornaliere di una dose di 600 mg nei giorni successivi. Il trattamento non dovrebbe superare i 5 giorni.

Tuttavia di seguito sono riportati alcuni studi clinici - dati non pubblicati - condotti su pazienti adulti con influenza in fase acuta e non complicata trattati con differenti regimi posologici.

Studio NCT01728753: dallo studio clinico *dose-ranging* è emerso che il regime posologico che prevede due somministrazioni giornaliere alla dose di 1800 mg il primo giorno e 800 mg nei giorni successivi (dal giorno 2 al giorno 5) comporta una maggiore potenza antivirale ed efficacia clinica rispetto a quello che prevede tre somministrazioni giornaliere e un più rapido tempo di miglioramento della sintomatologia (in media, 82,3 ore rispetto a 97,3 ore) e riduzione della carica virale rispetto al placebo [15].

Segreteria Organizzativa:

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: presidente@sif-farmacologia.it – sif.farmacologia@segr.it

Sede del Presidente:

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: giorgio.racagni@unimi.it

Sede del Presidente Eletto:

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia
Tel. +39 081678442 – E-mail: cirino@unina.it

Sede del Segretario:

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: carla.ghelardini@unifi.it



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



GIORGIO RACAGNI
Presidente

GIUSEPPE CIRINO
Presidente Eletto

GIAMBATTISTA BONANNO
NICOLETTA BRUNELLO
ROMANO DANESI
ANNAMARIA DE LUCA
PATRIZIA HRELIA
MARCO PISTIS
Consiglieri

CARLA GHELARDINI
Segretario

ALESSANDRO MUGELLI
Past President

Studi NCT02008344 e NCT02026349: due studi clinici internazionali di fase 3 randomizzati e placebo controllati hanno valutato il regime che prevedeva due somministrazioni di una dose di carico di 1800 mg il giorno 1 e due somministrazioni giornaliere alla dose di 800 mg per i quattro giorni successivi (giorni 2-5). Se il primo studio ha dimostrato su 594 pazienti una differenza di 14,2 ore nel tempo medio di riduzione della sintomatologia e una più rapida diminuzione della carica virale nelle secrezioni nasali rispetto al gruppo placebo [16], nel secondo su 668 pazienti è emerso un minore scarto (di 6,1 ore) nel tempo medio di miglioramento della sintomatologia rispetto al placebo [17].

Nello studio **sull'efficacia di favipiravir nel trattamento di pazienti COVID-19** è stato adottato un regime posologico di due somministrazioni giornaliere al dosaggio di 1600 mg il primo giorno di terapia, seguito da due dosi giornaliere di 600 mg dal secondo giorno per **una durata di 14 giorni in aggiunta a IFN-a1b 60 mg due die per aerosol [2]**.

Ad oggi, visto che non sono stati condotti studi su pazienti complessi o ospedalizzati né su pazienti pediatrici, sono necessari ulteriori studi su favipiravir a dosaggi più elevati e in combinazione con antivirali inibitori della neuraminidasi (oseltamivir) per determinarne il profilo di sicurezza e efficacia in pazienti ad alto rischio e con influenza in fase avanzata.

Interazioni

Favipiravir ha mostrato livelli di Cmax più elevati in pazienti con danno della funzionalità epatica ma non sono disponibili al momento linee-guida sull'aggiustamento della dose in tali pazienti. In caso di somministrazione di più farmaci si verificano diverse interazioni farmaco-farmaco. In particolare, in volontari sani la co-somministrazione di paracetamolo e favipiravir ha comportato aumenti significativi di circa il 20% dell'esposizione totale a paracetamolo, suggerendo di somministrare una dose massima di paracetamolo di 3000 mg/die o minore in pazienti con insufficienza epatica. Il trattamento concomitante con teofillina ha comportato un aumento di circa il 30% dei livelli di Cmax di favipiravir; altre precauzioni d'uso includono la co-somministrazione di pirazinamide, repaglinide, e famciclovir [15]. Per approfondimento si veda Tabella in Appendice.

Monitoraggio della tossicità del farmaco

Sulla base di studi di tossicità a dose singola, la dose letale per favipiravir orale e endovenoso nei topi è stimata in > 2000 mg / kg. Nei ratti, la dose letale per somministrazione orale è > 2000 mg / kg, mentre la dose letale nei cani e nelle scimmie è > 1000 mg / kg. I sintomi del sovradosaggio sembrano includere ma

Segreteria Organizzativa:

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: presidente@sif-farmacologia.it – sif.farmacologia@segr.it

Sede del Presidente:

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: giorgio.racagni@unimi.it

Sede del Presidente Eletto:

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia
Tel. +39 081678442 – E-mail: cirino@unina.it

Sede del Segretario:

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: carla.ghelardini@unifi.it



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



non sono limitati a riduzione del peso corporeo, vomito e ridotta attività locomotoria.

Negli studi preclinici di tossicità a dosi ripetute su cani, ratti e scimmie, risultati notevoli dopo la somministrazione di favipiravir orale includevano: effetti avversi sui tessuti ematopoietici come riduzione della produzione di globuli rossi (RBC) e aumento dei parametri della funzionalità epatica come l'aspartato aminotransferasi (AST), fosfatasi alcalina (ALP), alanina aminotransferasi (ALT) e bilirubina totale e aumento della vacuolizzazione negli epatociti. È stata anche osservata tossicità del testicolo.

Favipinavir ha mostrato un buon profilo di sicurezza in più di 2.000 tra volontari sani arruolati negli studi clinici di fase I e i pazienti arruolati negli studi clinici di fase II o III per il trattamento dell'influenza [18]. Le reazioni avverse manifestatesi sono state principalmente dose-dipendenti, tra cui aumenti asintomatici dei livelli plasmatici di acido urico, suggerendo di usare il farmaco con cautela in pazienti con gotta o storia pregressa di gotta e nei pazienti con iperuricemia. Tra gli altri eventi avversi attribuibili al farmaco sono inclusi diarrea di gravità media-moderata, aumenti asintomatici degli enzimi epatici, e neutropenia (non comune) [12]. Negli studi clinici relativi al trattamento con favipinavir per la malattia da virus Ebola non sono emerse ADR di grado 3 o 4, e tutti i decessi sono correlati alla progressione della malattia [19]. Tuttavia, per l'impostazione di questi studi, non è stato possibile trarre conclusioni chiare sull'efficacia di favipinavir e in particolare sulla sua teratogenicità, emersa unicamente dagli studi preclinici [20].

Di seguito sono sintetizzate in tabella le reazioni avverse che derivano dagli studi clinici pre-registrativi, americani e giapponesi, riportati nel dossier presentato dall'azienda produttrice e approvato in seguito dalla Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, eccetto per le ADR rischio teratogeno e aborto spontaneo che derivano esclusivamente da studi pre-clinici.

System Organ Class	Reazione avversa/sintomi	Precauzioni e/o provvedimenti
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Rischio teratogeno Aborto spontaneo	Periodo di contraccezione di 90 giorni dopo la fine del trattamento in studio in uomini e donne fertili, evitare l'uso del farmaco in donne incinte e durante il periodo della lattazione,

Segreteria Organizzativa:

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: presidente@sif-farmacologia.it – sif.farmacologia@segr.it

Sede del Presidente:

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: giorgio.racagni@unimi.it

Sede del Presidente Eletto:

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia
Tel. +39 081678442 – E-mail: cirino@unina.it

Sede del Segretario:

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: carla.ghelardini@unifi.it



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



GIORGIO RACAGNI
Presidente

GIUSEPPE CIRINO
Presidente Eletto

GIAMBATTISTA BONANNO
NICOLETTA BRUNELLO
ROMANO DANESI
ANNAMARIA DE LUCA
PATRIZIA HRELIA
MARCO PISTIS
Consiglieri

CARLA GHELARDINI
Segretario

ALESSANDRO MUGELLI
Past President

		test di gravidanza prima dell'uso del farmaco
Infezioni ed infestazioni	Bronchite*	
Disordini gastrointestinali	Diarrea, dolore addominale, nausea e vomito, dispepsia, ematochezia, feci mucose, feci anomale	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anormalità ematologiche (neutropenia, aumento reticolociti)	
Patologie del sistema nervoso	Disgeusia, mal di testa e vertigini	
Patologie del sistema cardio circolatorio	Palpitazioni	
Indagini	Aumento trigliceridi e aumento acido urico, aumento ALT e AST aumento CK, aumento bilirubina, aumento potassio ematico	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Ematoma in sede di iniezione, astenia	
Patologie renali e urinarie	Pollachiuria, riduzione acido urico urinario, odore urine anomalo	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eczema, orticaria, prurito, eruzione cutanea	
Disturbi psichiatrici	Incubi, attacco di panico, sonno di scarsa qualità	

*non è chiaro se la bronchite e la broncopolmonite osservate siano attribuibili al farmaco; in tal caso il farmaco potrebbe esacerbare i sintomi respiratori in pazienti con influenza virale, per la

Segreteria Organizzativa:

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: presidente@sif-farmacologia.it – sif.farmacologia@segr.it

Sede del Presidente:

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: giorgio.racagni@unimi.it

Sede del Presidente Eletto:

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia
Tel. +39 081678442 – E-mail: cirino@unina.it

Sede del Segretario:

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: carla.ghelardini@unifi.it



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



quale sono in trattamento. Sono necessari, pertanto, dati a supporto della valutazione della correlazione tra favipiravir e queste reazioni avverse respiratorie.

A causa del rischio di teratogenicità e embriotossicità emerso dagli studi preclinici, l'approvazione del farmaco da parte del *Ministry of Health, Labor and Welfare* della PMDA è stata subordinata ad alcune condizioni imposte all'azienda produttrice che prevedevano una severa regolamentazione sia per la produzione sia per l'uso clinico del farmaco (si veda Nota in Appendice). Come specificato nel foglio illustrativo di **Avigan**, il farmaco è controindicato in donne in stato di gravidanza presunto o confermato e in allattamento e gli uomini durante il trattamento e nei 7 giorni successivi devono usare metodi contraccettivi efficaci durante i rapporti sessuali e astenersi dai rapporti con donne in gravidanza.

Più recentemente, nell'ottobre 2018, la PMDA ha comunicato nel *Pharmaceuticals and Medical Devices Safety Information* (PMDSI) la modifica delle precauzioni d'uso nel confezionamento del farmaco, come di altri antivirali, relativamente ad un problema di sicurezza emerso nella fase post-approvazione, come di seguito riportato. A prescindere dal tipo di antivirale utilizzato, sono stati segnalati casi di **comportamento anomalo in pazienti con influenza**, che possono comportare cadute accidentali riportate con maggior frequenza nei bambini maschi in età scolare e adolescenti e entro due giorni dalla comparsa di piresia. Nonostante non esista una chiara correlazione tra il comportamento anomalo (quali movimenti improvvisi e vagabondaggio) e il farmaco antivirale, è necessario utilizzare tutte le precauzioni durante il trattamento.

GIORGIO RACAGNI
Presidente

GIUSEPPE CIRINO
Presidente Eletto

GIAMBATTISTA BONANNO
NICOLETTA BRUNELLO
ROMANO DANESI
ANNAMARIA DE LUCA
PATRIZIA HRELIA
MARCO PISTIS
Consiglieri

CARLA GHELARDINI
Segretario

ALESSANDRO MUGELLI
Past President

Segreteria Organizzativa: Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: presidente@sif-farmacologia.it – sif.farmacologia@segr.it

Sede del Presidente: Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: giorgio.racagni@unimi.it

Sede del Presidente Eletto: Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia
Tel. +39 081678442 – E-mail: cirino@unina.it

Sede del Segretario: Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: carla.ghelardini@unifi.it

Sito Web: <https://www.sifweb.org/>



Bibliografia

1. Hayden FG, Shindo N. Influenza virus polymerase inhibitors in clinical development. *Curr Opin Infect Dis.* 2019 Apr;32(2):176-186. doi: 10.1097/QCO.0000000000000532
2. Cai Q, Yang M, Liu D et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007>
3. Furuta Y, Komeno T, Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2017; 93(7):449-463. doi: 10.2183/pjab.93.027.
4. Furuta Y, Takahashi K, Kuno-Maekawa M, et al. Mechanism of action of T-705 against influenza virus. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2005; 49:981–986. doi: 10.1128/AAC.49.3.981-986.2005
5. Baranovich T, Wong SS, Armstrong J, et al. T-705 (favipiravir) induces lethal mutagenesis in influenza A H1N1 viruses in vitro. *J Virol* 2013; 87:3741–3751.
6. Gowen BB, Wong MH, Jung KH et al. In vitro and in vivo activities of T-705 against arenavirus and bunyavirus infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007;51, 3168–76. <https://doi.org/10.1128/AAC.00356-07>
7. Safronetz D, Falzarano D, Scott DP, et al. Antiviral efficacy of favipiravir against two prominent etiological agents of hantavirus pulmonary syndrome. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013; 57, 4673–4680. <https://doi.org/10.1128/AAC.00886-13>
8. Zmurko J, Marques RE, Schols D, et al. The Viral Polymerase Inhibitor 7-Deaza-2'-C-Methyladenosine Is a Potent Inhibitor of In Vitro Zika Virus Replication and Delays Disease Progression in a Robust Mouse Infection Model. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2016. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004695>
9. Delang L, Segura Guerrero N, Tas A, et al. Mutations in the chikungunya virus non-structural proteins cause resistance to favipiravir (T-705), a broad-spectrum antiviral. *J. Antimicrob. Chemother.* 2014; 69, 2770–84. <https://doi.org/10.1093/jac/dku209>
10. Rocha-Pereira J, Jochmans D, Dallmeier K et al. Favipiravir (T-705) inhibits in vitro norovirus replication. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2012; 424, 777–80. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.07.034>
11. Furuta Y, Gowen BB, Takahashi K, et al. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral Res.* 2013 Nov;100(2):446-54. doi: 10.1016/j.antiviral.2013.09.015. Epub 2013 Sep 29.
12. Madelain V, Nguyen TH, Olivo A, et al. Ebola virus infection: review of the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of drugs considered forte sting in human efficacy trials. *Clin Pharmacokinet* 2016; 55:907–923.

GIORGIO RACAGNI
Presidente

GIUSEPPE CIRINO
Presidente Eletto

GIAMBATTISTA BONANNO
NICOLETTA BRUNELLO
ROMANO DANESI
ANNAMARIA DE LUCA
PATRIZIA HRELIA
MARCO PISTIS
Consiglieri

CARLA GHELARDINI
Segretario

ALESSANDRO MUGELLI
Past President

Segreteria Organizzativa: Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: presidente@sif-farmacologia.it – sif.farmacologia@segr.it

Sede del Presidente: Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: giorgio.racagni@unimi.it

Sede del Presidente Eletto: Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia
Tel. +39 081678442 – E-mail: cirino@unina.it

Sede del Segretario: Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: carla.ghelardini@unifi.it



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



GIORGIO RACAGNI
Presidente

GIUSEPPE CIRINO
Presidente Eletto

GIAMBATTISTA BONANNO
NICOLETTA BRUNELLO
ROMANO DANESI
ANNAMARIA DE LUCA
PATRIZIA HRELIA
MARCO PISTIS
Consiglieri

CARLA GHELARDINI
Segretario

ALESSANDRO MUGELLI
Past President

13. Nguyen TH, Guedj J, Anglaret X, et al. Favipiravir pharmacokinetics in Ebola infected patients of the JIKI trial reveals concentrations lower than targeted. *PLoS Negl Trop Dis* 2017; 11:e0005389.

14. Favie LM, Murk JL, Meijer A, et al. Pharmacokinetics of favipiravir during continuous venovenous haemofiltration in a critically ill patient with influenza. *Antivir Ther* 2018; 23:457–461

15. McKimm-Breschkin JL, Fry AM. Meeting report: 4th ISIRV antiviral group conference: Novel antiviral therapies for influenza and other respiratory viruses. *Antiviral Res* 2016; 129:21–38.

16. Avigan Tablets 200 mg, PMDA, 5th Version, August 2018

17. McKimm-Breschkin JL, Jiang S, Hui DS, et al. Prevention and treatment of respiratory viral infections: Presentations on antivirals, traditional therapies and host-directed interventions at the 5th ISIRV Antiviral Group conference. *Antiviral Res* 2018; 149:118–142.

18. MDVI. Phase 3 efficacy and safety study of favipiravir for treatment of uncomplicated influenza in Adults. *ClinicalTrials.gov*: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02008344>

19. Sissoko D, Laouenan C, Folkesson E, et al.; JIKI Study Group. 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 Mar 1

20. Delang L, Abdelnabi R, Neyts J. Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses. *Antiviral Res.* 2018 May;153:85-94. doi: 10.1016/j.antiviral.2018.03.003. Epub 2018 Mar 7.

Segreteria Organizzativa:

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: presidente@sif-farmacologia.it – sif.farmacologia@sigr.it

Sede del Presidente:

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: giorgio.racagni@unimi.it

Sede del Presidente Eletto:

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia
Tel. +39 081678442 – E-mail: cirino@unina.it

Sede del Segretario:

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: carla.ghelardini@unifi.it

Sito Web: <https://www.sifweb.org/>



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



Appendice

Nota

L'approvazione di Avigan da parte della PMDA è stata condizionata a specifiche richieste imposte all'azienda produttrice sulle misure di controllo del rischio in fase post-autorizzativa, come segue [16]:

1. obbligo di condurre uno studio di farmacocinetica in base al regime posologico (dose e somministrazione) autorizzato in Giappone, e di sottometterne i risultati all'agenzia a completamento dello stesso;
2. obbligo di condurre uno studio clinico in pazienti colpiti dal virus influenzale stagionale per verificare e confermare il profilo di efficacia e tollerabilità del farmaco e di sottometterne i risultati all'agenzia a completamento dello stesso;
3. obbligo di stabilire un Sistema di gestione per limitare la distribuzione del farmaco e di intraprendere misure cautelative che garantiscano il non utilizzo del farmaco in pazienti con infezione da virus influenzale stagionale;
4. obbligo di prendere misure restrittive per limitare l'uso solo in pazienti giudicati eleggibili dal clinico, dietro informazione di tutti i rischi correlati al suo utilizzo e dietro autorizzazione al trattamento da parte del paziente o di un suo familiare tramite consenso informato scritto.

La rivalutazione del farmaco da parte dell'Agenzia è prevista entro 8 anni dalla sua approvazione.

GIORGIO RACAGNI
Presidente

GIUSEPPE CIRINO
Presidente Eletto

GIAMBATTISTA BONANNO
NICOLETTA BRUNELLO
ROMANO DANESI
ANNAMARIA DE LUCA
PATRIZIA HRELIA
MARCO PISTIS
Consiglieri

CARLA GHELARDINI
Segretario

ALESSANDRO MUGELLI
Past President

Segreteria Organizzativa: Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: presidente@sif-farmacologia.it – sif.farmacologia@segr.it

Sede del Presidente: Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: giorgio.racagni@unimi.it

Sede del Presidente Eletto: Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia
Tel. +39 081678442 – E-mail: cirino@unina.it

Sede del Segretario: Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: carla.ghelardini@unifi.it



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



Appendice

Tabella: Potenziali interazioni farmacologiche di favipiravir, stratificate per raccomandazione (tratto da <http://www.covid19-druginteractions.org/>)

GIORGIO RACAGNI
Presidente

GIUSEPPE CIRINO
Presidente Eletto

GIAMBATTISTA BONANNO
NICOLETTA BRUNELLO
ROMANO DANESI
ANNAMARIA DE LUCA
PATRIZIA HRELIA
MARCO PISTIS
Consiglieri

CARLA GHELARDINI
Segretario

ALESSANDRO MUGELLI
Past President

Tabella 1. Farmaci con potenziale rischio di interazione con favipiravir che richiedono stretto monitoraggio o aggiustamento di dosaggio o tempi di somministrazione.

Classe di farmaci	Molecole
<i>Analgesici</i>	Paracetamolo (aumento di circa il 20% dell'esposizione totale)
<i>Antibatterici</i>	Pirazinamide
<i>Antidiabetici</i>	Pioglitazone
	Repaglinide (aumento del 50% dell'esposizione totale)
	Rosiglitazone
<i>Antiipertensivi</i>	Moxonidina
	Treprostinil

Tabella 2. Farmaci con basso rischio di interazione con favipiravir per cui aggiustamento di dosaggio o altre azioni non sono probabilmente necessari.

Classe di farmaci	Molecole
<i>Anestetici e rilassanti muscolari</i>	Alcuronio
<i>Antibatterici</i>	Cefalexina
	Flucloxacillina
	Penicilline
	Piperacillina
	Tazobactam
<i>Broncodilatatori</i>	Montelukast
<i>Contraccettivi</i>	Desogestrel (COC)
	Desogestrel (POP)
	Drospirenone (COC)
	Etinilestradiolo
	Etonogestrel
	Gestodene (COC)
	Levonorgestrel (COC)
	Levonorgestrel (POP)
Levonorgestrel (EC)	

Segreteria Organizzativa:

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: presidente@sif-farmacologia.it – sif.farmacologia@segr.it

Sede del Presidente:

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: giorgio.racagni@unimi.it

Sede del Presidente Eletto:

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia
Tel. +39 081678442 – E-mail: cirino@unina.it

Sede del Segretario:

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: carla.ghelardini@unifi.it



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



GIORGIO RACAGNI
Presidente

GIUSEPPE CIRINO
Presidente Eletto

GIAMBATTISTA BONANNO
NICOLETTA BRUNELLO
ROMANO DANESI
ANNAMARIA DE LUCA
PATRIZIA HRELIA
MARCO PISTIS
Consiglieri

CARLA GHELARDINI
Segretario

ALESSANDRO MUGELLI
Past President

	Levonorgestrel (implant)
	Noretisterone (COC)
	Noretisterone (POP)
	Noretisterone (i.m. depot)
	Norgestimato (COC)
	Norgestrel (COC)
	Ulipristal
<i>Terapia ormonale sostitutiva</i>	Didrogesterone
	Estradiolo
	Levonorgestrel
	Medrossiprogesterone
	Noretisterone
	Norgestrel

Note. COC: contraccettivi ormonali combinati; POP: pillola progestinica; EC: contraccezione ormonale di emergenza.

Segreteria Organizzativa:

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: presidente@sif-farmacologia.it – sif.farmacologia@segr.it

Sede del Presidente:

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: giorgio.racagni@unimi.it

Sede del Presidente Eletto:

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia
Tel. +39 081678442 – E-mail: cirino@unina.it

Sede del Segretario:

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: carla.ghelardini@unifi.it

Sito Web: <https://www.sifweb.org/>