



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΤΜΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ

ΤΟΜΕΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ

**Καθορισμός δοσολογικών σχημάτων φαρμάκων σε νέες ενδείξεις
με χρήση υπολογιστικών προσομοιώσεων**

ΞΑΝΘΗ ΜΑΪΔΩΝΗ

ΦΑΡΜΑΚΟΠΟΙΟΣ

**Διπλωματική Εργασία
Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης
“Κλινική Φαρμακευτική”**

ΑΘΗΝΑ 2022

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Σοφία Μαρκαντώνη – Κυρούδη

Καθηγήτρια, Τμήμα Φαρμακευτικής, Σχολή Επιστημών Υγείας

Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Γεωργία Βαλσαμή

Καθηγήτρια, Τμήμα Φαρμακευτικής, Σχολή Επιστημών Υγείας

Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Ευάγγελος Καραλής (επιβλέπων καθηγητής)

Αναπληρωτής Καθηγητής, Τμήμα Φαρμακευτικής, Σχολή Επιστημών Υγείας

Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Περίληψη

Ο ιός SARS-CoV-2 πρωτοεμφανίστηκε το 2019 στην πόλη Wuhan της Κίνας και προκαλεί την νόσο COVID-19. Ο ιός εμφάνισε εξαιρετικά γρήγορη μετάδοση με αποτέλεσμα να εξαπλωθεί ταχύτατα σε όλο τον κόσμο και να προκαλέσει πανδημία. Έκτοτε πολλοί ερευνητές σε όλο τον κόσμο αναζητούν θεραπεία για τη νόσο. Το Faviriravir αποτελεί ένα πολλά υποσχόμενο αντικό φάρμακο που ανακαλύφθηκε το 2014 στην Ιαπωνία και έλαβε έγκριση κατά της γρίπης, ενώ με την εμφάνιση της COVID-19 άρχισε να μελετάται εκτεταμένα σε πολλές κλινικές μελέτες για την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του έναντι του SARS-CoV-2. Επειδή το Faviriravir μεταβολίζεται ηπατικά και εμφανίζει ηπατοτοξικότητα είναι λογικό η δόση του φαρμάκου σε ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία να χρειάζεται τροποποίηση. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν προτάσεις στην βιβλιογραφία για τον τρόπο λήψης του φαρμάκου από ασθενείς με ηπατική βλάβη και αυτοί οι ασθενείς κατά κύριο λόγο αποκλείονται από τις κλινικές μελέτες που αφορούν το Faviriravir και την COVID-19. Γι' αυτό το λόγο η συγκεκριμένη μελέτη εστίασε στην εύρεση κατάλληλων δοσολογικών σχημάτων του Faviriravir για ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία με τη χρήση υπολογιστικών προσομοιώσεων. Τα πιο συχνά δοκιμαζόμενα σε κλινικές μελέτες δοσολογικά σχήματα του Faviriravir για την COVID-19 είναι τα εξής: α) ως δόση φόρτισης, LD:1600mg BID και ως δόση συντήρησης, MD:600mg BID, β)LD:1800mg BID και MD:800mg BID γ)LD:2000mg BID και MD:1000mg BID δ) LD:2400mg,2400mg,1200mg ανά 8ώρο και MD:1200mg BID. Στην μελέτη προσομοιώθηκαν και τα τέσσερα δοσολογικά σχήματα σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία και σε ασθενείς με 30%, 50% και 80% μειωμένη ηπατική λειτουργία. Το υπολογιστικό πρόγραμμα που χρησιμοποιήθηκε είναι το Simulx® Monolix™ 2021R1 και το πληθυσμιακό μοντέλο που εφαρμόστηκε λήφθηκε από τη βιβλιογραφία. Καθώς το θεραπευτικό εύρος του φαρμάκου για την COVID-19 δεν έχει ακόμα καθοριστεί, στόχος των προσομοιώσεων ήταν να επιτευχθούν στην σταθεροποιημένη κατάσταση συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο αίμα των ασθενών με μειωμένη ηπατική λειτουργία αντίστοιχες με αυτές των ασθενών με φυσιολογική ηπατική λειτουργία για το κάθε δοσολογικό σχήμα. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι για το δοσολογικό σχήμα LD:1600mg BID και MD:600mg BID, σε ασθενείς με 30% μειωμένη ηπατική λειτουργία προτείνεται να αντικατασταθεί από το νέο σχήμα: LD:1000mg αρχικά και 400mg 12ώρες μετά, ως δόση φόρτισης και MD: 400mg BID,ως δόση συντήρησης. Σε ασθενείς με 50% μειωμένη ηπατική λειτουργία προτείνεται το νέο σχήμα: LD:800mg αρχικά και 300mg 12ώρες μετά, MD:300mg BID. Σε ασθενείς με 80% μειωμένη ηπατική λειτουργία προτείνεται το νέο σχήμα: LD:800mg QD, MD: 200mg QD. Για το δοσολογικό σχήμα LD:1800mg BID και MD:800mg BID, σε ασθενείς με 30% μειωμένη ηπατική λειτουργία προτείνεται το σχήμα: LD:1000mg BID, MD: 600mg BID. Σε ασθενείς με 50% μειωμένη ηπατική λειτουργία προτείνεται το νέο σχήμα: LD:1200mg αρχικά και 400mg 12ώρες μετά, MD:400mg BID. Σε ασθενείς με 80% μειωμένη ηπατική λειτουργία προτείνεται το νέο σχήμα: LD:1200mg QD, MD: 300mg QD. Για το δοσολογικό σχήμα LD:2000mg BID και MD:1000mg BID, σε ασθενείς με 30% μειωμένη ηπατική

λειτουργία προτείνεται να χορηγηθεί το νέο σχήμα: LD: 1600mg αρχικά και 700mg 12ώρες μετά, MD:700mg BID. Σε ασθενείς με 50% μειωμένη ηπατική λειτουργία προτείνεται το νέο σχήμα: LD:1500mg αρχικά και 500mg 12ώρες μετά, MD:500mg BID. Σε ασθενείς με 80% μειωμένη ηπατική λειτουργία προτείνεται το νέο σχήμα: LD:1600mg QD, MD: 200mg BID. Για το δοσολογικό σχήμα LD:2400mg,2400mg,1200mg ανά 8ώρο και MD:1200mg BID, σε ασθενείς με 30% μειωμένη ηπατική λειτουργία προτείνεται να χορηγηθεί το νέο σχήμα: LD: 2000mg αρχικά και 800mg 12ώρες μετά, MD:800mg BID. Σε ασθενείς με 50% μειωμένη ηπατική λειτουργία προτείνεται το νέο σχήμα: LD:1800mg αρχικά και 600mg 12ώρες μετά, MD:600mg BID. Σε ασθενείς με 80% μειωμένη ηπατική λειτουργία προτείνεται το νέο σχήμα: LD:1800mg QD, MD: 400mg QD. Αυτά τα αποτελέσματα μπορούν να αποτελέσουν οδηγό για τη δημιουργία κατάλληλων πρωτοκόλλων σε κλινικές μελέτες που θα εντάσσουν και ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία.

Abstract

The SARS-CoV-2 virus first emerged in 2019 in Wuhan, China. The virus has shown extremely rapid transmission, causing it to spread rapidly around the world and cause a pandemic. Since then, many researchers around the world have been searching for a cure for the disease. Favipiravir is a promising antiviral drug that was discovered in 2014 in Japan and received approval against influenza, and with the emergence of COVID-19, it began to be extensively studied in many clinical trials for its efficacy and safety against SARS-CoV-2. Because favipiravir is metabolized hepatically and exhibits hepatotoxicity, it is reasonable that the dose of the drug in patients with impaired liver function may need modification. To date, there are no recommendations in the literature on how to administer the drug to patients with liver impairment, and these patients are largely excluded from clinical studies involving Favipiravir and COVID-19. Therefore, this study focused on finding appropriate dosing regimens of favipiravir for patients with impaired liver function using computer simulations. The most commonly tested dosing regimens of favipiravir for COVID-19 in clinical studies are: a) loading dose (LD) 1600mg and maintenance dose (MD) 600mg BID, b) LD=1800mg and MD=800mg BID c) LD=2000mg BID and MD=1000mg BID d) LD=2400mg, 2400mg, 1200mg per 8h and MD=1200mg BID. In this study all four dosing regimens were simulated in patients with normal liver function and in patients with 30%, 50% and 80% impaired liver function. The computer program used was Simulx[®] Monolix[™] 2021R1 and the population model applied was taken from the literature. As the therapeutic range of the drug for COVID-19 has not yet been defined, the aim of the simulations was to achieve at steady state blood concentrations of the drug in patients with reduced liver function equivalent to those of patients with normal liver function for each dosing regimen. The results of the study showed that for patients with 30% reduced liver function the new dosing regimen should be: LD:1000mg initially and 400mg 12hours later, as a loading dose and MD:400mg BID, as a maintenance dose. In patients with 50% reduced liver function, the new regimen recommended is: LD=800mg initially and 300mg 12hours later, MD=300mg BID. In patients with 80% reduced liver function, the new recommended regimen is: LD=800mg QD, MD=200mg QD. In patients with 30% reduced liver function, the dosing regimen LD=1800mg BID and MD=800mg BID, should be replaced by the following regimen: LD=1000mg BID, MD=600mg BID. In patients with 50% reduced liver function the new regimen is suggested: LD=1200mg initially and 400mg 12hours later, MD=400mg BID. In patients with 80% reduced liver function the new regimen suggested is: LD=1200mg QD, MD=300mg QD. In patients with 50% reduced liver function the new regimen is suggested: LD=1800mg initially and 600mg 12hours later, MD=600mg BID. In patients with 80% reduced liver function, the new regimen is recommended: LD=1800mg QD, MD=400mg QD. These results may guide the development of appropriate protocols in clinical trials that will also include patients with reduced liver function.

Πίνακας Περιεχομένων

Περίληψη.....	3
Abstract	5
A. Εισαγωγή.....	9
A1. Ο ιός SARS-CoV-2	9
A1.1 Δομή του SARS-CoV-2.....	10
A1.2 Είσοδος και κύκλος ζωής του SARS-CoV-2.....	12
A1.3 Μετάδοση του SARS-CoV-2	13
A2. Παθολογία της COVID-19.....	13
A2.1 Ανοσοαπόκριση.....	13
A2.2 Παθοφυσιολογία.....	14
A2.3 Φάσεις και πρόοδος της νόσου COVID-19.....	16
A.2.3.1 Ασυμπτωματική φάση.....	16
A.2.3.2 Είσοδος και μόλυνση της ανώτερης αναπνευστικής οδού.....	16
A.2.3.3 Συμμετοχή του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος και εξέλιξη σε σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS)	17
A2.4 Κλινικές εκδηλώσεις	17
A2.4.1 Μη-αναπνευστικά συμπτώματα	18
A2.4.2 Αναπνευστικά συμπτώματα	19
A2.4.3 Ταξινόμηση της σοβαρότητας της νόσου COVID-19 από τον WHO	20
A2.4.3.1 Ήπια ασθένεια.....	20
A2.4.3.2 Μέτρια νόσος.....	20
A2.4.3.3 Σοβαρή νόσος	21
A2.4.3.4 Κρίσιμη κατάσταση	21
A2.4.4 Long Covid.....	21
A3. Θεραπευτική Προσέγγιση	23
A3.1 Διαχείριση στην κοινότητα.....	23
A3.2 Διαχείριση ενδονοσοκομειακά	23
A3.2.1 Διαχείριση σοβαρής νόσου	23

A3.2.2 Διαχείριση ασθενών σε κρίσιμη κατάσταση	26
A4. Δοκιμαζόμενα Φάρμακα έναντι της COVID-19	27
A4.1 Interleukin-6 (IL-6) inhibitors	27
A4.2 Remdesivir	27
A4.3 Baricitinib	28
A4.4 Anakinra	28
A4.5 Casirivimab/imdevimab.....	29
A4.6 Lopinavir/ritonavir.....	29
A4.7 Convalescent plasma	30
A4.8 Intravenous immunoglobulin.....	30
A4.9 Ivermectin	30
A4.10 Colchicine	31
A4.11 Hydroxychloroquine/chloroquine.....	31
A4.12 Fluvoxamine	32
A4.13 Εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή	32
A4.14 Αντιβιοτικά	33
A4.15 Ιντερφερόνες.....	33
A4.16 Sotrovimab.....	33
A4.17 Nirmatrelvir / Ritonavir	34
A4.18 Molnupiravir	35
A4.19 Favipiravir	37
A4.19.1 Μηχανισμός δράσης κατά του ιού της γρίπης.....	38
A4.19.2 Μηχανισμός δράσης κατά του ιού SARS-CoV-2:	39
A4.19.3 Ενδείξεις για το Favipiravir.....	41
A4.19.4 Δοσολογία:	41
A4.19.4.1 Για την γρίπη:	41
A4.19.4.2 Για τον ιό Ebola:	42
A4.19.4.3 Για την COVID-19:	42
A4.19.5 Προφυλάξεις βάση του src του φαρμάκου:	45

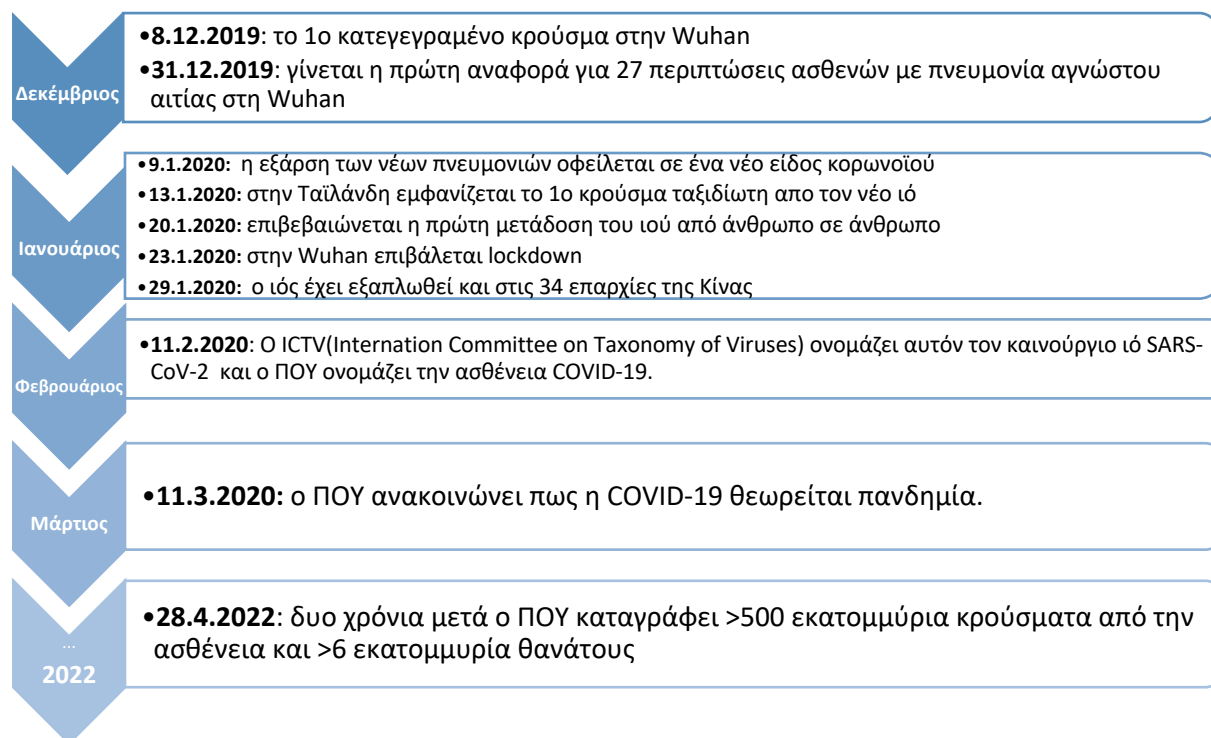
A4.19.6 Αντενδείξεις βάση του spr του φαρμάκου:.....	45
A4.19.7 Ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου:	45
A4.19.8 Αλληλεπιδράσεις που αναφέρονται στο spr:	47
A.4.19.9 Φαρμακοκινητική.....	48
A.4.19.9.1 Βιοδιαθεσιμότητα	50
A.4.19.9.2 Πρωτεϊνική σύνδεση.....	51
A.4.19.9.3 Μεταβολισμός.....	51
A.4.19.9.4 Φαρμακοκινητικές παράμετροι από κλινικές μελέτες σε ανθρώπους	52
A.4.19.9.5 Μελέτες Πληθυσμιακής Φαρμακοκινητικής στην βιβλιογραφία	53
A.4.19.10 Τοξικότητα	55
A5. Κλινικές μελέτες για την COVID-19 και το favipiravir:	61
A6. Σκοπός Μελέτης.....	66
B. Μέθοδοι.....	67
B1. Πληθυσμιακή Φαρμακοκινητική.....	67
B2. Προσομοιώσεις.....	70
Γ. Αποτελέσματα.....	73
Δ. Συζήτηση	109
Δ1. Για το «ήπιο» δοσολογικό σχήμα LD:1600 mg BID, MD:600 mg BID.....	109
Δ2. Για το «μέτριο» δοσολογικό σχήμα LD:1800 mg BID, MD:800 mg BID.....	110
Δ3. Για το «μέτριο-υψηλό» δοσολογικό σχήμα LD:2000 mg BID, MD:1000 mg BID.....	112
Δ4. Για το «εντατικό» δοσολογικό σχήμα LD:2400mg,2400mg,1200mg ανά 8ώρο, MD:1200 mg BID.....	113
Δ5. Σύγκριση με τη βιβλιογραφία.....	114
E. Συμπεράσματα	116
ΣΤ. Βιβλιογραφία.....	118
Z. Παράρτημα	133

A. Εισαγωγή

A1. Ο ιός SARS-CoV-2

Οι κορωνοϊοί είναι μια ποικίλα ομάδα ιών με την ικανότητα να μολύνουν πολλά διαφορετικά είδη ζώων και να προκαλούν από ήπιες μέχρι σοβαρές αναπνευστικές λοιμώξεις στους ανθρώπους. Το 2002 και το 2012, αντίστοιχα, δύο υψηλής παθογένειας κορωνοϊοί με ζωονοσογόνο προέλευση, ο κορωνοϊός με σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο (SARS-CoV) και ο κορωνοϊός του αναπνευστικού συνδρόμου της Μέσης Ανατολής (MERS-CoV), εμφανίστηκαν σε ανθρώπους και προκάλεσαν θανατηφόρες αναπνευστικές ασθένειες, καθιστώντας τους αναδυόμενους κορωνοϊούς νέα ανησυχία για τη δημόσια υγεία στον εικοστό πρώτο αιώνα. (Cui J, 2019)

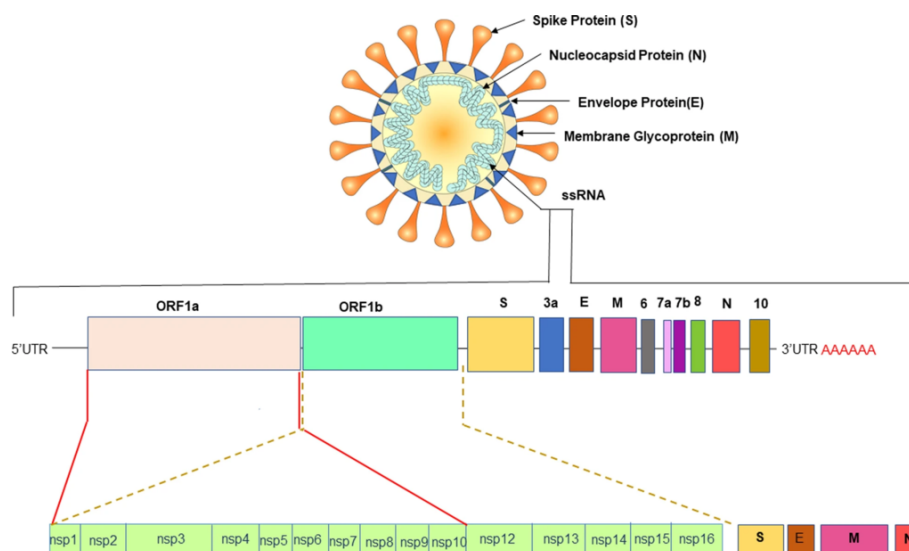
Στο τέλος του 2019, ένας καινούργιος κορωνοϊός που ονομάστηκε SARS-CoV-2 εμφανίστηκε στην πόλη Wuhan της Κίνας και σύντομα προκάλεσε επιδημία μιας ασυνήθιστης πνευμονίας (Σχήμα 1). Όντας εξαιρετικά μεταδοτική, αυτή η νέα νόσος του κορωνοϊού, εξαπλώθηκε ταχύτητα σε όλο τον κόσμο. (Wu JT & Erub, 2020). Τον Φεβρουάριο του 2020, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας όρισε την ασθένεια ως COVID-19, η οποία σημαίνει νόσος του κορωνοϊού 2019 και τον Μάρτιο του 2020 ο ΠΟΥ κήρυξε τον COVID-19 Πανδημία. Ο SARS-CoV-2 έφτασε γρήγορα σε επίπεδα πανδημίας λόγω του γρήγορου πολλαπλασιασμού του και της μόλυνσης από άνθρωπο-άνθρωπο. Μέχρι σήμερα ο συγκεκριμένος ιός έχει προκαλέσει πάνω από 500 εκατομμύρια μολύνσεις και περισσότερους από 6 εκατομμύρια θανάτους παγκοσμίως. (World health Organization, n.d.)



Σχήμα 1. Χρονική αλληλουχία γεγονότων από την ανακάλυψη του νέου κορωνοϊού SARS-CoV-2 έως σήμερα.

A1.1 Δομή του SARS-CoV-2

Ανεξάρτητες ομάδες Κινέζων επιστημόνων πήραν δείγματα από υγρό βρογχοκυελίδων από ασθενείς με σοβαρή πνευμονία και απομόνωσαν έναν ιό, ο οποίος μέσω γονιδιωματικού προσδιορισμού της αλληλουχίας RNA φάνηκε ότι είναι ένας βήτα κορωνοϊός που δεν είχε εντοπιστεί ξανά και αποτελεί τον αιτιολογικό παράγοντα αυτής της αναδυόμενης νόσου. (Zhu N, 2020) Γενικά οι κορωνοϊοί είναι γνωστοί ιοί που ανήκουν στην οικογένεια Coronaviridae και διακρίνονται στα εξής γένη: alpha (α -CoV), beta (β -CoV), gamma (γ -CoV), and delta (δ -CoV). Οι ιοί άλφα και βήτα μπορούν να μολύνουν θηλαστικά και οι ιοί που συναντώνται στον άνθρωπο είναι γενετικά παρόμοιοι με το γένος β -CoV. (Letko M, 2020). Ως νέος βήτα κορωνοϊός, ο SARS-CoV-2 μοιράζεται 79% ταυτόσημη αλληλουχία γονιδιώματος με τον SARS-CoV και 50% με τον MERS-CoV. (Lu R, 2020)



Σχήμα 2. Σχηματική απεικόνιση δομής του ιού SARS-CoV-2 (Rastogi, 2020)

Ο SARS-CoV-2 έχει διάμετρο από 60 nm έως 140 nm και χαρακτηριστικές πρωτεΐνες ακίδες στην επιφάνεια του (Σχήμα 2), που κυμαίνονται από 9 nm έως 12 nm, δίνοντας στα ισοσώματα την εμφάνιση ενός στέμματος/κορώνας. (Goldsmith, 2004) Όσον αφορά τη δομή του, η οποία αναπαρίσταται στο Σχήμα 2, ο SARS-CoV-2 είναι ένας ιός με + μονόκλωνο RNA για γενετικό υλικό. Το γονιδίωμα του αποτελείται από περίπου 30.000 βάσεις, (Srekanth Reddy O, 2021) και φέρει ένα 5'-cap και μία 3'-poly(A) ουρά. Λόγω της θετικής πολικότητας είναι άμεσα προσπελάσιμο από τα ριβοσώματα του ξενιστή, δηλαδή λειτουργεί κατευθείαν ως mRNA για απευθείας μετάφραση των ιικών πολυπρωτεϊνών.

Αναλυτικότερα, το γονιδίωμα του SARS-CoV-2 περιέχει 14 ανοιχτά πλαίσια ανάγνωσης (ORF, open reading frames), από τα οποία οι δύο κύριες μεταγραφικές μονάδες, ORF1a και ORF1b, κωδικοποιούν

την πολυπρωτεΐνη ρεπλικάσης 1a (PP1a) και την πολυπρωτεΐνη 1ab (PP1ab), αντίστοιχα. Η μεγαλύτερη πολυπρωτεΐνη PP1ab ενσωματώνει μη δομικές πρωτεΐνες (Nsp1-16), οι οποίες χρησιμεύουν στον πολύπλοκο μηχανισμό αντιγραφής του ιού. (Romano M, 2020) Μερικά παραδείγματα μη δομικών πρωτεϊνών και η λειτουργία τους είναι: nsp 1 & 3 που αναστέλλουν τη σηματοδότηση ιντερφερονών και μπλοκάρουν την φυσική ανοσοαπόκριση του ξενιστή, nsp5 που προάγει την έκφραση κυτοκίνης και τη διάσπαση της ιικής πολυπρωτεΐνης και η nsp12 που είναι μια RNA-εξαρτώμενη από RNA πολυμεράση. (Astuti, 2020)

Το γονιδιώμα του κωδικοποιεί επίσης τέσσερις δομικές πρωτεΐνες: πρωτεΐνη μεμβράνης (M), πρωτεΐνη φακέλου (E), πρωτεΐνη νουκλεοκαψιδίου (N) και πρωτεΐνη ακίδα (S), όπως αυτές φαίνονται και στο Σχήμα 2.

Η N-πρωτεΐνη ενσωματώνεται στο ιικό RNA και συμβάλλει στην αντιγραφή και μεταγραφή του RNA. (Sreekanth Reddy O, 2021) Το σύμπλοκο N-πρωτεΐνης και RNA περιβάλλει έναν λιπιδικό φάκελος, ο οποίος δομείται από τις πρωτεΐνες S (spike), E (envelope) και M (membrane). Οι M, E πρωτεΐνες χρησιμεύουν στην συναρμολόγηση του ισοωματίου και η S πρωτεΐνη χρησιμεύει στην αναγνώριση, αγκίστρωση και είσοδο του ιού εντός του κυττάρου ξενιστή. Ειδικότερα, η πρωτεΐνη M, παίζει ρόλο στον καθορισμό του σχήματος του περιβλήματος του ιού. Αυτή η πρωτεΐνη μπορεί να συνδεθεί με όλες τις άλλες δομικές πρωτεΐνες. Η δέσμευση με την πρωτεΐνη M βοηθά στη σταθεροποίηση των νουκλεοκαψιδίου ή των πρωτεϊνών N και προάγει την ολοκλήρωση της ιικής συναρμολόγησης σταθεροποιώντας το σύμπλοκο πρωτεΐνης N-RNA. (Schoeman, 2019) Η πρωτεΐνη E είναι γνωστό ότι δρα ως ιοπορίνη που συναρμολογείται στη μεμβράνη του ξενιστή σχηματίζοντας πόρους πρωτεΐνης-λιπιδίου που εμπλέκονται στη μεταφορά ιόντων. (Naqvi AAT F. K., 2020)

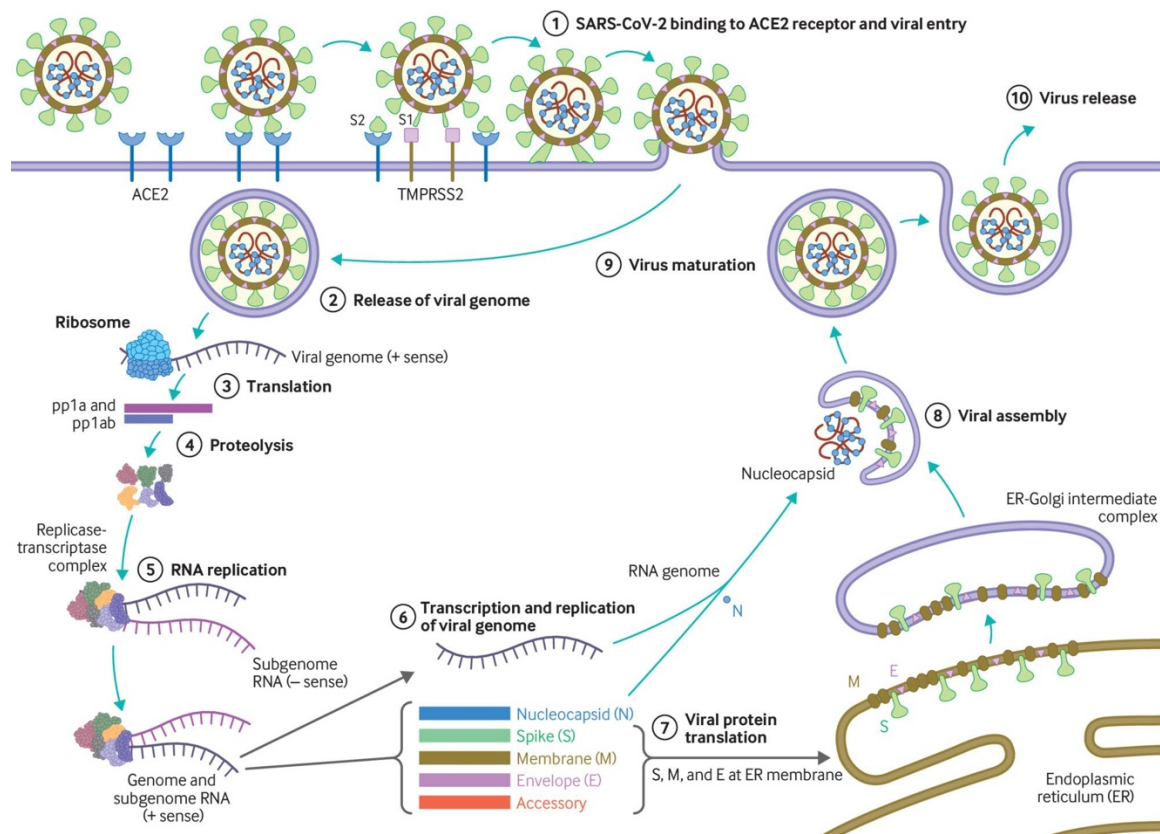
Η ακίδα ή η γλυκοπρωτεΐνη S είναι μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη με μοριακό βάρος περίπου 150 kDa που βρίσκεται στο εξωτερικό τμήμα του ιού. Η πρωτεΐνη S σχηματίζει ομοτριμερή που προεξέχουν στην επιφάνεια του ιού και διευκολύνει τη δέσμευση των ιών με φάκελο στα κύτταρα ξενιστές μέσω έλξης με το μετατρεπτικό ένζυμο αγγειοτενσίνης 2 (ACE2) (Σχήμα 3) που εκφράζεται σε κύτταρα της κατώτερης αναπνευστικής οδού, του άνω οισοφάγου και στα στρωματοποιημένα επιθηλιακά κύτταρα, στα απορροφητικά εντεροκύτταρα στον ειλέο και στο κόλον, στα κύτταρα του μυοκαρδίου, στα κύτταρα του εγγύς σωληναρίου στο νεφρό και στα ουροθηλιακά κύτταρα της ουροδόχου κύστης. (Astuti, 2020). Ως εκ τούτου, οι ασθενείς που έχουν μολυνθεί από αυτόν τον ιό όχι μόνο αντιμετωπίζουν αναπνευστικά προβλήματα όπως πνευμονία που οδηγεί σε σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), αλλά παρουσιάζουν επίσης διαταραχές της καρδιάς, των νεφρών και του πεπτικού συστήματος. (Xu, 2020)

Εάν εξετάσουμε την πρωτεΐνη ακίδα λεπτομερέστερα, μπορούμε να ανιχνεύσουμε ότι περιλαμβάνεται από τρία τμήματα: (1) μεγάλο εξωτομέα, (2) διαμεμβρανική περιοχή και (3) ενδοκυτταρική ουρά. Οι υπομονάδες δέσμευσης S1 και S2 τοποθετούνται στην περιοχή του εξωτομέα (Σχήμα 3). Κατά τη

διάρκεια της μόλυνσης, το S1 δεσμεύεται με τον υποδοχέα του ξενιστή και το S2 που είναι υδρόφοβο συγχωνεύει τις μεμβράνες του ξενιστή και του ιού, απελευθερώνοντας έτσι το ιικό γονιδίωμα εντός του κύτταρου. (Li F. , 2016)

A1.2 Είσοδος και κύκλος ζωής του SARS-CoV-2

Στο Σχήμα 3 απεικονίζονται επιγραμματικά τα βήματα εισόδου και πολλαπλασιασμού του SARS-CoV-2 εντός των ανθρώπινων κυττάρων. Οι δύο πρωτεΐνες (TMPRSS2 και ACE2) είναι οι κύριοι καθοριστικοί παράγοντες για την είσοδο του ιού. Αφού συμβεί η σύντηξη, η διαμεμβρανική σερινοπρωτεάση τύπου II (TMPRSS2) που υπάρχει στην επιφάνεια του κυττάρου ξενιστή θα καθαρίσει το ACE2 και θα ενεργοποιήσει τις συνδεδεμένες με τον υποδοχέα πρωτεΐνες S που μοιάζουν με ακίδα.



Σχήμα 3. Σχηματική απεικόνιση της διαδικασίας εισόδου του ιού στο ανθρώπινο κύτταρο και του κύκλου ζωής του (Cevik M, 2020)

Η ενεργοποίηση των πρωτεϊνών S οδηγεί σε αλλαγές διαμόρφωσης και επιτρέπει στον ιό να εισέλθει στα κύτταρα. Ο εισερχόμενος-SARS-CoV-2 θα απελευθερώσει στη συνέχεια το γονιδιωματικό του υλικό στο κυτταρόπλασμα. Το γονιδιωματικό υλικό που απελευθερώνεται από αυτόν τον ιό είναι mRNA έτοιμο να μεταφραστεί σε πρωτεΐνες από τα ριβοσώματα του ξενιστή (Astuti, 2020) Πολλές από τις μη δομικές πρωτεΐνες, κυρίως η εξαρτώμενη από RNA πολυμεράση RNA και η ελικάση θα σχηματίσουν το σύμπλεγμα ρεπλικάσης-μεταγραφάσης (RTC), το οποίο είναι υπεύθυνο για την

αντιγραφή του ιικού γονιδιώματος. (Masters P. S., 2006) Στη συνέχεια, οι υπογονιδιωματικές πρωτεΐνες μεταφράζονται σε δομικές και βοηθητικές πρωτεΐνες όπως πρωτεΐνες M, S και E που στη συνέχεια μονώνονται στο ενδοπλασματικό δίκτυο και στη συνέχεια μετακινούνται στο ενδιάμεσο διαμέρισμα του ενδοπλασματικού δικτύου-Golgi (ERGIC). Εν τω μεταξύ, το προηγουμένως αντιγραμμένο γονιδίωμα μπορεί να ενωθεί απευθείας με την πρωτεΐνη N και να σχηματίσουν το νουκλεοκαψίδιο το οποίο θα μετακινηθεί στο ERGIC. Σε αυτό το διαμέρισμα, τα νουκλεοκαψίδια θα συναντηθούν με πολλές άλλες δομικές πρωτεΐνες και θα σχηματίσουν μικρά κυστίδια που θα εξαχθούν έξω από το κύτταρο μέσω εξωκυττάρωσης. (Fehr AR, 2015) (Chen Y. L., 2020)

A1.3 Μετάδοση του SARS-CoV-2

Η κύρια οδός μετάδοσης του SARS-CoV-2 είναι μέσω των μολυσμένων σταγονιδίων υγρού που εκκρίνονται από το αναπνευστικό σύστημα των μολυσμένων ατόμων. Ο ιός μεταδίδεται μέσω των αναπνευστικών σταγονιδίων από μολυσμένα άτομα ενώ φτερνίζονται, βήχουν ή μιλούν χωρίς να καλύπτουν το στόμα και τη μύτη. Τα απωθημένα σταγονίδια μπορεί επίσης να παραμείνουν στον αέρα και να μολύνουν άτομα που έρχονται σε επαφή μαζί τους σε κλειστό χώρο (Machhi, 2020)

Η αερομεταφερόμενη μετάδοση μπορεί να συμβεί σε χώρους υγειονομικής περίθαλψης κατά τη διάρκεια διαδικασιών παραγωγής αερολύματος. Υπάρχουν επίσης ορισμένες αναφορές εστιών που υποδηλώνουν ότι η μετάδοση αεροζόλ είναι δυνατή στην κοινότητα υπό ορισμένες συνθήκες. Ωστόσο, αυτές οι αναφορές σχετίζονται με κλειστούς εσωτερικούς πολυσύχναστους χώρους με κακό αερισμό όπου το μολυσμένο άτομο μπορεί να ανέπνεε βαριά (π.χ. εστιατόρια, χώρος πρόβας χορωδίας, μαθήματα γυμναστικής). Ο κίνδυνος μετάδοσης είναι πολύ μικρότερος σε εξωτερικούς χώρους σε σύγκριση με εσωτερικούς χώρους, με περιορισμένο αριθμό μελετών που εκτιμούν ποσοστό μετάδοσης <1%. (Birgand, 2020) (Razani, 2020)

A2. Παθολογία της COVID-19

A2.1 Ανοσοαπόκριση

Η είσοδος του ιού στο κύτταρο ξενιστή πυροδοτεί τη διέγερση της ανοσολογικής απόκρισης του ξενιστή, ο οποίος θα συναντηθεί πρώτα με τα κύτταρα της φυσικής ανοσίας μέσω των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων (APC), π.χ., δενδριτικά κύτταρα και μακροφάγα ως πρώτη γραμμή του ανοσοποιητικού συστήματος (Rabi, 2019)

Τα APC έχουν υποδοχείς αναγνώρισης μοτίβων (Pattern Recognition Receptors, PRR) συμπεριλαμβανομένων των Toll-like receptors (TLRs), NOD-like receptors (NLRs), RIG-I-like receptors (RLRs) και άλλων μικρών ελεύθερων μορίων που εντοπίζονται σε διάφορα μέρη στα κύτταρα του ξενιστή όπως πχ στην πλασματική μεμβράνη, στα λυσοσώματα και τα κυτοσόλια. Αναγνωρίζουν

νουκλειϊκά οξέα, τμήματα υδατανθράκων, γλυκοπρωτεΐνες, λιποπρωτεΐνες και άλλα μικρά μόρια που βρίσκονται στα δομικά συστατικά ιών ή ενδιάμεσων προϊόντων όπως το dsRNA και προκαλούν καταρράκτη σηματοδότησης για την παραγωγή τελεστών κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος. Κάθε ένα από τα PRR θα μπορούσε να προκαλέσει διαφορετική βιολογική απόκριση. (Li G. F.-4., 2020) Για παράδειγμα, ο υποδοχέας Toll like 4 (TLR-4) μπορεί να αναγνωρίσει το εξωτερικό συστατικό του CoV, την πρωτεϊνική ακίδα και αυτό θα πυροδοτήσει την ενεργοποίηση των μεταγραφικών παραγόντων NF-κB και της οδού των πρωτεϊνικών κινασών που ενεργοποιούνται από το παθογόνο (MAPKs) για την πρόκληση προφλεγμονωδών πρωτεϊνών. Εν τω μεταξύ, η ενεργοποίηση ενδοσωμικών υποδοχέων όπως οι TLR-3 και TLR που θα μπορούσαν να αναγνωρίσουν το γονιδίωμα RNA ή dsRNA του κορωνοϊού ενεργοποιεί τους μεταγραφικούς παράγοντες IRF3 και NF-κB για να επάγει προφλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως η ιντερφερόνη-α και ο TNF-β. (Rabi, 2019) (Astuti, 2020) Αυτή η έκκριση των προφλεγμονωδών κυτοκινών είναι η αρχική απόκριση στην πρώτη γραμμή άμυνας έναντι της μόλυνσης από τον ιό. Επιπλέον, η τύπου I INF με τη σειρά της θα σχηματίσει σύμπλοκα με τους υποδοχείς της, το IFNAR και στη συνέχεια θα ενεργοποιήσει τις οδούς JAK-STAT. Οι κινάσες JAK1 και TYK2 φωσφορυλιώνουν περαιτέρω τα STAT1 και 2 ακολουθούμενα από τη συμπλοκοποίηση του με IRF9 και μαζί μεταναστεύουν στον πυρήνα για να ξεκινήσουν τη μεταγραφή των διεγερμένων από IFN γονιδίων (ISGs) και να οδηγήσουν σε καταστολή της ιικής αναπαραγωγής και να αποτρέψουν την βαρύτητα της νόσου (Prompetchara, 2020)

Ως παρουσιαστής ξένων αντιγόνων, το APC θα παρουσιάσει το αντιγόνο του CoV στα CD4 + T-βοηθητικά κύτταρα και αυτό οδηγεί στην απελευθέρωση της IL-12 ως συν-διεγερτικό μόριο για περαιτέρω διέγερση της ενεργοποίησης των κυττάρων Th1. Η IL-17 είναι μια προφλεγμονώδης κυτοκίνη που επίσης αυξάνεται όταν εμφανίζεται μόλυνση από SARS-CoV2. Αυτές οι κυτοκίνες στρατολογούν περαιτέρω ουδετερόφιλα και μονοκύτταρα στο σημείο της μόλυνσης και ενεργοποιούν αρκετές άλλες προφλεγμονώδεις κυτοκίνες και χημειοκίνες συμπεριλαμβανομένων των IL-1, IL-6, IL-8, IL-21, TNF-β και MCP-1. (Li G. F.-4., 2020) (Rabi, 2019) (Astuti, 2020)

Στη συνέχεια, η ενεργοποίηση των κυττάρων Th1 θα μπορούσε να διεγείρει τα CD8 + T κύτταρα, τα οποία ανήκουν στα κυτταροτοξικά T κύτταρα, που θα στοχεύουν και θα σκοτώνουν κύτταρα που έχουν μολυνθεί από τον CoV. Ταυτόχρονα, τα CD4 T κύτταρα θα διεγείρουν χυμικές ανοσολογικές αποκρίσεις παράγοντας ειδικά αντισώματα μέσω ενεργοποίησης T-εξαρτώμενων B κυττάρων. Γενικά, αυτή η μόλυνση θα παράγει ένα συγκεκριμένο IgM που μπορεί να διαρκέσει μόνο 12 εβδομάδες, αλλά και IgG με μεγαλύτερη περίοδο. (Li X, 2020)

A2.2 Παθοφυσιολογία

Ό,τι είναι γνωστό για την παθοφυσιολογία του SARS-CoV-2 οφείλεται σε πειραματικές μελέτες με στελέχη προσαρμοσμένα από τον SARS-CoV και σε κλινικές και αναδρομικές μελέτες σε ασθενείς με

αυτήν την ιογενή λοίμωξη. Μια σειρά παθοφυσιολογικών μηχανισμών συμβαίνουν ταυτόχρονα όταν ο SARS-CoV-2 συνδέεται με το ACE2 και η επακόλουθη δέσμευσή του σε υποδοχείς τύπου Toll στα πνευμονοκύτταρα. (Batah SS, 2021)

Ενώ ο ιός αναπαράγει το γονιδίωμα του, το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή ενεργοποιείται, προκαλώντας τη στρατολόγηση φλεγμονωδών κυττάρων με επακόλουθη παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών και χημειοκινών, καθώς και την ωρίμανση δενδριτικών κυττάρων. Ωστόσο, λόγω της συνεχούς και ταχείας αντιγραφής του ιικού γονιδιώματος, το ανοσοποιητικό σύστημα ενεργοποιείται συνεχώς, με αποτέλεσμα μια ανεξέλεγκτη και επιδεινούμενη απόκριση, θανατηφόρα για τα κύτταρα-ξενιστές (Channappanavar, 2017)

Εν συντομία, τα μονοκύτταρα που στρατολογούνται στον κυψελιδικό χώρο εκκρίνουν προφλεγμονώδεις κυτοκίνες και επάγουν την απόπτωση των πνευμονοκυττάρων μέσω της απελευθέρωσης της IFN (ιντερφερόνης) που εξαρτάται από τους παράγοντες άλφα νέκρωσης όγκου (TNF- α), ενεργοποιώντας τους υποδοχείς κυτταρικού θανάτου. Επιπλέον, τα στρατολογημένα μακροφάγα απελευθερώνουν χημειοκίνες και άλλες κυτοκίνες υπεύθυνες για την αύξηση της διαπερατότητας των τριχοειδών και την επακόλουθη στρατολόγηση ουδετερόφιλων. Η υπερβολική αποκοκκίωση των ουδετερόφιλων προκαλεί μόνιμη βλάβη στα πνευμονοκύτταρα και στα ενδοθηλιακά κύτταρα, σπάζοντας τον κυψελιδικό-τριχοειδικό φραγμό. Εκτός από αυτούς τους φυσικούς μηχανισμούς, ορισμένοι συγγραφείς υποστηρίζουν τον σχηματισμό εξωκυτταρικών παγίδων ουδετερόφιλων (NETs), δηλαδή την απελευθέρωση ενδοκυτταρικών περιεχομένων ουδετερόφιλων, όπως DNA και πρωτεΐνες, στον εξωκυτταρικό χώρο για τη σύλληψη παθογόνων. (Batah SS, 2021) Τα NET συσχετίστηκαν πρόσφατα με την COVID-19, (Zuo, 2020) επειδή δείγματα ορού COVID-19 έδειξαν υψηλότερα επίπεδα δεικτών NET: σύμπλοκα μυελοϋπεροξειδάσης-DNA και κιτρουλινωμένη ιστόνη H3. Μηχανιστικά στοιχεία από άλλους κορωνοϊούς υποδηλώνουν ότι ο SARS-CoV-2 μπορεί να μειώσει το ACE2, οδηγώντας σε τοξική υπερσυσσώρευση της αγγειοτενσίνης-II στο πλάσμα, η οποία μπορεί να προκαλέσει σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας και κεραυνοβόλο μυοκαρδίτιδα. (Wu Z, 2020)

Ως αποτέλεσμα των παθοφυσιολογικών διεργασιών που περιγράφονται παραπάνω, η διάχυτη κυψελιδική βλάβη είναι ένα κλασικό ιστοπαθολογικό εύρημα που σχετίζεται με το ARDS, το οποίο μπορεί να χωριστεί σε δύο φάσεις. Στις πρώτες 10 ημέρες της ιογενούς μόλυνσης, η πρώτη ή η εξιδρωματική φάση χαρακτηρίζεται κυρίως από σχηματισμό υαλώδους μεμβράνης λόγω του πολυμερισμού της ινικής που περιέχεται στο υγρό πλάσματος που διέρρευσε στον διάμεσο/κυψελιδικό χώρο, τραυματισμό κυψελιδικού-τριχοειδικού φραγμού με εξαγγείωση ερυθρών αιμοσφαιρίων και έντονη διήθηση φλεγμονωδών κυττάρων στον ενδοκυψελιδικό χώρο.

Από την άλλη πλευρά, η δεύτερη ή η πολλαπλασιαστική φάση διακρίνεται από έναν υψηλό πολλαπλασιασμό ινοβλαστών και μυοϊνοβλαστών που μπορεί να σχηματίσει οξεία ινώδη οργανωτική

πνευμονία με επακόλουθη εναπόθεση εξωκυττάριας μήτρας, με αποτέλεσμα παρεγχυματική αναδιαμόρφωση και πνευμονική ίνωση, καθώς και πλακώδης μεταπλασία πνευμονοκυττάρων και πολλαπλασιασμός πολυπύρηνων γιγαντοκυττάρων. (Batah SS, 2021) (Xu Z & 2020, 2020) Επιπλέον, θρομβωτικά συμβάματα σε μικρές πνευμονικές αρτηρίες μπορεί να εμφανιστούν σε αυτή τη φάση λόγω των NET. (Batah SS, 2021)

Η ιστοπαθολογική εξέταση δειγμάτων εγκεφάλου έδειξε υποξικές αλλαγές, αλλά όχι εγκεφαλίτιδα ή άλλες ειδικές εγκεφαλικές αλλαγές λόγω του ιού σε μία μελέτη αυτοψίας. Ο ιός εντοπίστηκε σε χαμηλά επίπεδα στον εγκεφαλικό ιστό. (Solomon IH, 2020)

Ο SARS-CoV-2 έχει ανιχνευθεί συχνά στο μυοκάρδιο σε μελέτες αυτοψίας. Ενώ τα καρδιακά παθολογικά ευρήματα είναι διαδεδομένα, η οξεία μυοκαρδίτιδα είναι ασυνήθιστη. Τα πιο συχνά ευρήματα ήταν η διάταση της καρδιάς, η ισχαιμία του μυοκαρδίου και η θρόμβωση. (Roshdy A, 2021)

Έχει σημειωθεί υψηλός επιπολασμός ηπατικής στεάτωσης, συμφόρησης ηπατικών κόλπων, αγγειακής θρόμβωσης και ίνωσης, μαζί με φλεγμονή της πύλης και των λοβίων και υπερπλασία ή πολλαπλασιασμό των κυττάρων Kupffer. (Díaz LA, 2020)

A2.3 Φάσεις και πρόοδος της νόσου COVID-19

A.2.3.1 Ασυμπτωματική φάση

Όπως προαναφέρθηκε, ο SARS-CoV-2 που μεταδίδεται μέσω αναπνευστικών αερολυμάτων συνδέεται με τα ρινικά επιθηλιακά κύτταρα στην ανώτερη αναπνευστική οδό. Ο κύριος υποδοχέας ξενιστή για την είσοδο του ιού στα κύτταρα είναι το ACE-2, το οποίο φαίνεται να εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό στα ρινικά επιθηλιακά κύτταρα ενηλίκων. (Wan Y, 2020) Ο ιός υφίσταται τοπική αντιγραφή και διάδοση, μαζί με μόλυνση των βλεφαριδοφόρων κυττάρων στους αεραγωγούς. Αυτό το στάδιο διαρκεί μερικές ημέρες και η ανοσολογική απόκριση που δημιουργείται κατά τη διάρκεια αυτής της φάσης είναι περιορισμένη. Παρά το χαμηλό ιικό φορτίο αυτή τη στιγμή, τα άτομα είναι εξαιρετικά μολυσματικά και ο ιός μπορεί να ανιχνευθεί μέσω ρινικού επιχρίσματος. (Parasher, 2021)

A.2.3.2 Είσοδος και μόλυνση της ανώτερης αναπνευστικής οδού

Σε αυτό το στάδιο, υπάρχει μετανάστευση του ιού από το ρινικό επιθήλιο στην ανώτερη αναπνευστική οδό μέσω των αεραγωγών. Λόγω της προσβολής των ανώτερων αεραγωγών, η νόσος εκδηλώνεται με συμπτώματα πυρετού, κακουχίας και ξηρού βήχα. Υπάρχει μεγαλύτερη ανοσολογική απόκριση κατά τη διάρκεια αυτής της φάσης που περιλαμβάνει την απελευθέρωση ιντερφερονών (IFN-β και IFN-λ) από τα μολυσμένα από τον ιό κύτταρα. Η πλειονότητα των ασθενών δεν προχωρά πέρα από αυτή τη

φάση, καθώς η αυξημένη ανοσολογική απόκριση είναι επαρκής για να περιορίσει την εξάπλωση της λοίμωξης. (Parasher, 2021)

A.2.3.3 Συμμετοχή του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος και εξέλιξη σε σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS)

Περίπου το ένα πέμπτο όλων των μολυσμένων ασθενών προχωρούν σε αυτό το στάδιο της νόσου και αναπτύσσουν σοβαρά συμπτώματα. Ο ιός εισβάλλει και εισέρχεται στα κυψελιδικά επιθηλιακά κύτταρα τύπου 2 μέσω του υποδοχέα ξενιστή ACE-2 και αρχίζει να υφίσταται αντιγραφή για να παράγει περισσότερα ιικά νουκλεοκαψίδια. Τα φορτωμένα με ιούς πνευμονοκύτταρα απελευθερώνουν τώρα πολλές διαφορετικές κυτοκίνες και φλεγμονώδεις δείκτες όπως ιντερλευκίνες (IL-1, IL-6, IL-8, IL-120 και IL-12), παράγοντα νέκρωσης όγκου-α (TNF-α), IFN -λ και IFN-β, CXCL-10, μονοκυτταρική χημειοελκυστική πρωτεΐνη-1 (MCP-1) και φλεγμονώδης πρωτεΐνη μακροφάγου-1α (MIP-1α). Αυτή η «καταιγίδα κυτοκινών» δρα ως χημειοελκυστικό για τα ουδετερόφιλα, τα βοηθητικά T κύτταρα CD4 και τα κυτταροτοξικά T κύτταρα CD8, τα οποία στη συνέχεια αρχίζουν να απομονώνονται στον πνευμονικό ιστό. Αυτά τα κύτταρα είναι υπεύθυνα για την καταπολέμηση του ιού, αλλά με αυτόν τον τρόπο είναι υπεύθυνα για την επακόλουθη φλεγμονή και τραυματισμό των πνευμόνων. Το κύτταρο ξενιστής υφίσταται απόπτωση με την απελευθέρωση νέων ιικών σωματιδίων, τα οποία στη συνέχεια μολύνουν τα γειτονικά κυψελιδικά επιθηλιακά κύτταρα τύπου 2 με τον ίδιο τρόπο. Λόγω του επίμονου τραυματισμού που προκαλείται από τα απομονωμένα φλεγμονώδη κύτταρα και τον ιικό πολλαπλασιασμό που οδηγεί σε απώλεια πνευμονοκυττάρων τύπου 1 και τύπου 2, υπάρχει διάχυτη κυψελιδική βλάβη που τελικά καταλήγει σε σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας. (Parasher, 2021)

A2.4 Κλινικές εκδηλώσεις

Η μέση περίοδος επώασης (ο χρόνος από την έκθεση έως την έναρξη των συμπτωμάτων) για τον COVID-19 είναι περίπου 5 (2-7) ημέρες. Περίπου το 97,5% των ατόμων που αναπτύσσουν συμπτώματα θα το κάνουν εντός 11,5 ημερών από τη μόλυνση. Το διάμεσο διάστημα από την έναρξη των συμπτωμάτων έως την εισαγωγή στο νοσοκομείο είναι 7 (3-9) ημέρες. (Lauer SA, 2020)

(Guan WJ, 2020) Σε μια μελέτη 44672 ασθενών με COVID-19 στην Κίνα, το 81% των ασθενών είχε ήπιες εκδηλώσεις, το 14% είχε σοβαρές εκδηλώσεις και το 5% είχε κρίσιμες εκδηλώσεις.

(Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, 2020)

Τα πιο κοινά συμπτώματα του COVID-19 τείνουν να εμφανίζονται σε περίπου 2 έως 14 ημέρες μετά την έκθεση στον ιό, όπως πυρετός, μυϊκός πόνος, πονοκέφαλος, βήχας, πονόλαιμος και απώλεια γεύσης ή όσφρησης. (Machhi J, 2020) Καθώς η ιογενής λοίμωξη εξελίσσεται, οι ασθενείς συχνά εμφανίζουν

δύσπνοια και επίμονα συμπτώματα ιογενούς πνευμονίτιδας, όπως μειωμένο κορεσμό οξυγόνου και λεμφοπενία, καθώς και υαλώδη θολότητα και κυψελιδικά εκκρίματα με ενδολοβιακή συμμετοχή στις απεικονιστικές εξετάσεις θώρακα. Συνεπώς οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν σοβαρή οξεία πνευμονική βλάβη, που ονομάζεται Σύνδρομο Οξείας Αναπνευστικής Δυσχέρειας (ARDS) (Batah SS, 2021)

Αν και μόνο «περίπου» 25% των μολυσμένων ασθενών έχουν συννοσηρότητες, το 60% έως 90% των νοσηλευόμενων μολυσμένων ασθενών έχουν συννοσηρότητες. Οι πιο συχνές συννοσηρότητες σε νοσηλευόμενους ασθενείς περιλαμβάνουν υπέρταση (παρουσιάζεται στο 48%-57% των ασθενών), διαβήτη (17%-34%), καρδιαγγειακή νόσο (21%-28%), χρόνια πνευμονική νόσο (4%-10%), χρόνια νεφρική νόσο (3%-13%), κακοήθεια (6%-8%) και χρόνια ηπατική νόσο (<5%). (Wiersinga WJ, 2020)

Περίπου το 2% έως 5% των ατόμων με εργαστηριακά επιβεβαιωμένο COVID-19 είναι κάτω των 18 ετών, με διάμεση ηλικία τα 11 έτη. Τα παιδιά με COVID-19 έχουν ηπιότερα συμπτώματα που περιορίζονται κυρίως στην ανώτερη αναπνευστική οδό και σπάνια χρειάζονται νοσηλεία. Δεν είναι σαφές γιατί τα παιδιά είναι λιγότερο εύάλωτα στον COVID-19. Οι πιθανές εξηγήσεις περιλαμβάνουν ότι τα παιδιά έχουν λιγότερο ισχυρές ανοσολογικές αποκρίσεις (δηλαδή, χωρίς καταιγίδα κυτοκινών), μερική ανοσία από άλλες εκθέσεις σε ιούς και χαμηλότερα ποσοστά έκθεσης στον SARS-CoV-2. (Wiersinga WJ, 2020)

A2.4.1 Μη-αναπνευστικά συμπτώματα

Σειρές περιπτώσεων αναφέρουν γαστρεντερικά συμπτώματα στο 2-40% των ασθενών και η διάρροια μπορεί να είναι η αρχική εκδήλωση της λοίμωξης. Το εάν ο SARS-CoV-2 οδηγεί σε τέτοια συμπτώματα άμεσα μολύνοντας τη γαστρεντερική οδό, έμμεσα με νευρολογική συμμετοχή ή μέσω παραγωγής κυτοκινών παραμένει άγνωστο. Το ιικό RNA έχει ανιχνευθεί σε δείγματα κοπράνων, μερικές φορές σε υψηλά επίπεδα. (Vetter P, 2020)

Διαταραχές γεύσης ή όσφρησης σημειώθηκαν σε έως και 53% των περιπτώσεων στην Ιταλία και η νέα ανοσμία προτείνεται ως κριτήριο για τον έλεγχο, ειδικά σε νέους με λίγα άλλα συμπτώματα. (Vetter P, 2020) Πρόσφατες περιπτώσεις ασθενών από την Κίνα και τις ΗΠΑ περιγράφουν άλλα νευρολογικά συμπτώματα μεταξύ ασθενών με covid-19, όπως ισχαιμικό ή αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο, ζάλη, κεφαλαλγία, μυοσκελετικές διαταραχές, αλλοιωμένη ψυχική κατάσταση, σύνδρομο Guillain-Barré ή οξεία νεκρωτική εγκεφαλοπάθεια, χωρίς άμεση απόδειξη ιογενούς εισβολής στον εγκέφαλο. (Vetter P, 2020)

Τα καρδιαγγειακά συμβάματα που έχουν συσχετιστεί με το covid-19 σε πρωταρχικές παρατηρήσεις περιλαμβάνουν τραυματισμό του μυοκαρδίου, ειδικά σε ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις, (Yang X & Lan, 2020), μυοκαρδίτιδα (Bonow RO, 2020) και μυοπερικαρδίτιδα με μειωμένη συστολική

λειτουργία, καρδιακές αρρυθμίες, καρδιακή ανεπάρκεια και εσφαλμένη διάγνωση ως οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. (Driggin E, 2020)

Ο Covid-19 σχετίστηκε με κατάσταση υπερπηκτικότητας σε μια αναδρομική μελέτη από την Κίνα, αυξάνοντας πιθανώς τον κίνδυνο για φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια συμπεριλαμβανομένης της πνευμονικής εμβολής. Επομένως, ο πόνος στο στήθος θα πρέπει να προειδοποιεί τους κλινικούς γιατρούς για την πιθανότητα του Covid-19. (Zhou F, 2020) (Vetter P, 2020)

A2.4.2 Αναπνευστικά συμπτώματα

Η ανάπτυξη της λοίμωξης SARS-CoV-2 στον κατώτερο πνεύμονα έχει ως αποτέλεσμα τη συλλογή υγρού μέσα στα βρογχιόλια, η οποία διαταράσσει τις προστατευτικές επιφανειοδραστικές επικαλύψεις που συνήθως απελευθερώνονται από πνευμονοκύτταρα τύπου II. Αυτό οδηγεί σε κυψελιδική αστάθεια και απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων. (Machhi, 2020) Σε έως και 15% των ασθενών που έχουν μολυνθεί από τον COVID-19, υπάρχει ένας αρχικός σοβαρός τύπος πνευμονίας που μπορεί στη συνέχεια να εξελιχθεί προς το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) και την πολυοργανική ανεπάρκεια (MOF), καθώς και τη θνησιμότητα.

(Mattiuzzi C, 2020)

Η μέτρια ασθένεια εκδηλώνει συμπτώματα πνευμονίας (επίμονος πυρετός και βήχας) χωρίς υποξαιμία. Σε σοβαρή ασθένεια υπάρχει πνευμονία με υποξαιμία ($SpO_2 < 92\%$) και σε κρίσιμη κατάσταση σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, μαζί με σοκ, προβλήματα πήξης, εγκεφαλοπάθεια, καρδιακή ανεπάρκεια και οξεία νεφρική βλάβη. Το ARDS είναι μια απειλητική για τη ζωή πάθηση των πνευμόνων. Προκαλεί υπερδραστήρια ανοσοαπόκριση, εγκλωβίζει τα ουδετερόφιλα και αυξάνει την απελευθέρωση κυτοκίνης, η οποία οδηγεί στη συσσώρευση ελεύθερων ριζών οξυγόνου, κυτταρικών υπολειμμάτων και πρωτεασών. Το οίδημα προκύπτει από συσσώρευση πρωτεΐνης στο διάμεσο χώρο και αγγειοσύσπασση μέσω της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων, η οποία μειώνει περαιτέρω την ικανότητα ανταλλαγής οξυγόνου. (Machhi, 2020)

Καθώς δεν υπάρχει χρυσός κανόνας για τη διάγνωση του ARDS, ο ορισμός και τα διαγνωστικά κριτήρια ακόμα συζητούνται. Το 2011, στη διεθνή συνάντηση που πραγματοποιήθηκε για την αναθεώρηση των κριτηρίων ARDS, με την ενθάρρυνση της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Εντατικής Θεραπείας, δημιουργήθηκε ο ορισμός του Βερολίνου. Μεταξύ των καθιερωμένων κριτηρίων, επισημαίνονται εν συντομία τα ακόλουθα: 1) οξεία έναρξη αναπνευστικών συμπτωμάτων. 2) παρουσία αμφοτερόπλευρης διήθησης στην απεικόνιση του θώρακα, στην οποία το πνευμονικό οίδημα δεν μπορεί να εξηγηθεί πλήρως από καρδιακή νόσο ή υπερφόρτωση υγρών. και 3) υποξαιμία, που ταξινομείται σε τρεις κατηγορίες βαρύτητας. (ARDS Definition Task Force, 2012)

Για να αυξηθεί το οξυγόνο στους πνεύμονες, οι ασθενείς τοποθετούνται σε μηχανικούς αναπνευστήρες, αλλά παρά τις εντατικές προσπάθειες, περίπου το 40% των ασθενών με ARDS δεν επιβιώνουν. Μπορεί να συμβούν συχνές επιπλοκές, όπως σήψη, οξεία βλάβη του ήπατος και των νεφρών, πνευμονική εμβολή και πιο σπάνιες επιπλοκές όπως η ραβδομυόλυση, η παγκρεατίτιδα και η αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία. (Parasher, 2021)

A2.4.3 Ταξινόμηση της σοβαρότητας της νόσου COVID-19 από τον WHO

A2.4.3.1 Ήπια ασθένεια

Συμπτωματικοί ασθενείς που πληρούν τον ορισμό του κρούσματος για COVID-19 χωρίς ενδείξεις υποξίας ή πνευμονίας. Τα κοινά συμπτώματα περιλαμβάνουν πυρετό, βήχα, κόπωση, ανορεξία, δύσπνοια και μυαλγία. Άλλα μη ειδικά συμπτώματα περιλαμβάνουν πονόλαιμο, ρινική συμφόρηση, πονοκέφαλο, διάρροια, ναυτία/έμετο και απώλεια όσφρησης/γεύσης. Πρόσθετες νευρολογικές εκδηλώσεις που αναφέρθηκαν περιλαμβάνουν ζάλη, διέγερση, αδυναμία, επιληπτικές κρίσεις ή ευρήματα που υποδηλώνουν εγκεφαλικό. Τα παιδιά μπορεί να μην αναφέρουν πυρετό ή βήχα τόσο συχνά όσο οι ενήλικες.

Οι ηλικιωμένοι και τα άτομα με ανοσοκαταστολή μπορεί να εμφανίσουν άτυπα συμπτώματα (π.χ. κόπωση, μειωμένη εγρήγορση, μειωμένη κινητικότητα, διάρροια, απώλεια όρεξης, παραλήρημα, απουσία πυρετού).

Τα συμπτώματα που οφείλονται σε φυσιολογικές προσαρμογές της εγκυμοσύνης ή ανεπιθύμητα συμβάντα εγκυμοσύνης (π.χ. δύσπνοια, πυρετός, γαστρεντερικά συμπτώματα, κόπωση) ή άλλες ασθένειες (π.χ. ελονοσία) μπορεί να επικαλύπτονται με τα συμπτώματα του COVID-19.

A2.4.3.2 Μέτρια νόσος

Έφηβος ή ενήλικας: κλινικά σημεία πνευμονίας (π.χ. πυρετός, βήχας, δύσπνοια, γρήγορη αναπνοή) αλλά όχι σημεία σοβαρής πνευμονίας, συμπεριλαμβανομένων των επιπέδων κορεσμού οξυγόνου στο αίμα (SpO₂) $\geq 90\%$ στον αέρα του δωματίου.

Παιδιά: κλινικά σημεία μη σοβαρής πνευμονίας (δηλαδή βήχας ή δυσκολία στην αναπνοή συν γρήγορη αναπνοή και/ή έλξη στο στήθος) και κανένα σημάδι σοβαρής πνευμονίας. Η γρήγορη αναπνοή ορίζεται ως:

- <2 μηνών: ≥ 60 αναπνοές/λεπτό
- 2-11 μηνών: ≥ 50 αναπνοές/λεπτό
- 1-5 ετών: ≥ 40 αναπνοές/λεπτό.

Ενώ η διάγνωση μπορεί να γίνει για κλινικούς λόγους, η απεικόνιση του θώρακα μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση και να εντοπίσει ή να αποκλείσει πνευμονικές επιπλοκές.

A2.4.3.3 Σοβαρή νόσος

Έφηβος ή ενήλικας: κλινικά σημεία πνευμονίας (π.χ. πυρετός, βήχας, δύσπνοια, γρήγορη αναπνοή) συν ένα από τα ακόλουθα:

- Αναπνευστικός ρυθμός >30 αναπνοές/λεπτό
- Σοβαρή αναπνευστική δυσχέρεια
- SpO₂ <90% στον αέρα του δωματίου.

Παιδιά: κλινικά σημεία πνευμονίας (δηλ. βήχας ή δυσκολία στην αναπνοή) συν τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα:

- Κεντρική κυάνωση ή SpO₂ <90%
- Σοβαρή αναπνευστική δυσχέρεια (π.
- Γενικά σημάδια κινδύνου: αδυναμία θηλασμού ή ποτού, λήθαργος ή απώλεια των αισθήσεων ή σπασμοί
- Γρήγορη αναπνοή (<2 μήνες: ≥60 αναπνοές ανά λεπτό, 2-11 μήνες: ≥50 αναπνοές ανά λεπτό, 1-5 χρόνια: ≥40 αναπνοές ανά λεπτό).

Ενώ η διάγνωση μπορεί να γίνει για κλινικούς λόγους, η απεικόνιση του θώρακα μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση και να εντοπίσει ή να αποκλείσει πνευμονικές επιπλοκές.

A2.4.3.4 Κρίσιμη κατάσταση

Παρουσία συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), σήψης, σηπτικού σοκ, οξείας θρόμβωσης ή πολυσυστημικού φλεγμονώδους συνδρόμου σε παιδιά.

A2.4.4 Long Covid

Η συμπτωματική ασθένεια θα μπορούσε τελικά να οδηγήσει σε μετα-οξύ σύνδρομο COVID-19. Η ακριβής διάρκεια για την οποία επιμένουν αυτά τα συμπτώματα μετά την υποχώρηση της οξείας νόσου παραμένει να κατανοηθεί πλήρως. (Yelin D, 2021) (Nalbandian A, 2021 Apr;)

Η μετα-οξεία COVID-19 είναι ένα σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από την επιμονή των κλινικών συμπτωμάτων πέραν των τεσσάρων εβδομάδων από την έναρξη των οξέων συμπτωμάτων. Το Κέντρο Ελέγχου Νοσημάτων (CDC) έχει διατυπώσει «συνθήκες μετά τον κορωνοϊό» για να περιγράψει

ζητήματα υγείας που επιμένουν περισσότερες από τέσσερις εβδομάδες μετά τη μόλυνση με τον COVID-19.

Αυτά περιλαμβάνουν:

- Long Covid (που αποτελείται από ένα ευρύ φάσμα συμπτωμάτων που μπορεί να διαρκέσουν εβδομάδες έως μήνες) ή επίμονο σύνδρομο μετά την Covid (PPCS)
- Πολυοργανικές επιδράσεις του COVID-19
- Επιπτώσεις θεραπείας/ νοσηλείας COVID-19

Τα τυπικά κλινικά συμπτώματα στον «μακροχρόνιο covid» είναι κόπωση, δύσπνοια, κόπωση, δυσλειτουργία του αυτόνομου συστήματος, πονοκέφαλος, επίμονη απώλεια όσφρησης ή γεύσης, βήχας, κατάθλιψη, χαμηλός πυρετός, αίσθημα παλμών, ζάλη, μυϊκός πόνος και πόνοι στις αρθρώσεις. Οι πολυοργανικές επιδράσεις του COVID-19 περιλαμβάνουν κλινικές εκδηλώσεις που σχετίζονται με το καρδιαγγειακό, το πνευμονικό, το νεφρικό και το νευροψυχιατρικό σύστημα οργάνων, αν και η διάρκεια αυτών των επιδράσεων του πολυοργανικού συστήματος είναι ασαφής. (Chippa V, 2022)

Δεδομένων των περιορισμένων δημοσιευμένων δεδομένων σχετικά με αυτήν τη νέα κλινική οντότητα, η ακριβής παθοφυσιολογία του post-acute συνδρόμου COVID-19 είναι άγνωστη και είναι πιθανόν πολυπαραγοντική, ειδικά λαμβάνοντας υπόψη τη συμμετοχή πολλαπλών συστημάτων οργάνων. Μετά από οποιαδήποτε σοβαρή λοίμωξη ή τραύμα, το ανθρώπινο σώμα αντιδρά με μια συντριπτική ανοσολογική απόκριση που ονομάζεται σύνδρομο συστημικής φλεγμονώδους απόκρισης (SIRS), ακολουθούμενη από έναν παρατεταμένο αντισταθμιστικό αντιφλεγμονώδες καταρράκτη που ονομάζεται σύνδρομο αντισταθμιστικής αντιφλεγμονώδους απόκρισης (CARS). (Hotchkiss RS, 2013) (Chippa V, 2022). Μια λεπτή ισορροπία μεταξύ SIRS και CARS καθορίζει την άμεση κλινική έκβαση και, τελικά, την πρόγνωση που σχετίζεται με τη μόλυνση. Η μόλυνση από SARS CoV 2 σε ασθενείς με υποκείμενες συννοσηρότητες μπορεί να οδηγήσει σε υπερβολική απελευθέρωση κυτοκίνης που ονομάζεται «καταιγίδα κυτοκινών». Η επίμονη απελευθέρωση κυτοκίνης έχει ως αποτέλεσμα σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), υπερπηκτική κατάσταση, κακή προσαρμογή της οδού του μετατρεπτικού ενζύμου 2 (ACE2) της αγγειοτενσίνης, υποάρδευση στα άκρα, σηπτικό σοκ, πολυοργανική ανεπάρκεια και τελικά θάνατο. Η ανοσολογική ομοίωση μεταξύ της ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού και της ανοσοκαταστολής θα οδηγήσει είτε σε κλινική ανάκαμψη είτε σε ική επανενεργοποίηση, δευτερογενείς λοιμώξεις και θάνατο (Hamers L, 2015) (Chippa V, 2022)

Ασθενείς με προϋπάρχουσες πνευμονικές παθήσεις, μεγαλύτερη ηλικία, παχυσαρκία θεωρείται ότι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν μετα-οξύ σύνδρομο COVID-19. (Halpin S, 2021 Mar)

Οι γυναίκες ασθενείς που ανέρρωσαν από τον COVID-19 ήταν πιο επιρρεπείς να αναπτύξουν συμπτώματα μετα-οξύ συνδρόμου COVID-19, ιδιαίτερα κόπωση, άγχος και κατάθλιψη σε παρακολούθηση 6 μηνών. (Huang C, 2021) (Chippa V, 2022)

A3. Θεραπευτική Προσέγγιση

A3.1 Διαχείριση στην κοινότητα

Η αντιμετώπιση εξαρτάται κυρίως από τη σοβαρότητα της νόσου.

Γενικά, οι ασθενείς με ασυμπτωματική ή ήπια νόσο μπορούν να αντιμετωπιστούν στο σπίτι ή σε μια κοινοτική εγκατάσταση. Η απομόνωση στο σπίτι μπορεί να εξεταστεί στους περισσότερους ασθενείς, με τηλεϊατρική ή εξ αποστάσεως επισκέψεις ανάλογα με την περίπτωση. Για ήπια συμπτώματα όπως πυρετός και πόνος συνιστάται παρακεταμόλη ή ιβουπροφαίνη. (WHO, 2021)

Βήχας: συμβουλευστε τους ασθενείς να αποφεύγουν να ξαπλώνουν ανάσκελα καθώς αυτό καθιστά τον βήχα αναποτελεσματικό. Χρησιμοποιήστε πρώτα απλά μέτρα (π.χ. ένα κουταλάκι του γλυκού μέλι σε ασθενείς ηλικίας 1 έτους και άνω) για να βοηθήσετε τον βήχα. Μια μετα-ανάλυση διαπίστωσε ότι το μέλι είναι ανώτερο από τη συνήθη φροντίδα (π.χ. αντιβιοτικά) για τη βελτίωση των συμπτωμάτων λοίμωξης της ανώτερης αναπνευστικής οδού, ιδιαίτερα τη συχνότητα και τη σοβαρότητα του βήχα. (Abuelgasim H, 2021) Στο Ηνωμένο Βασίλειο, το Εθνικό Ινστιτούτο Αριστείας Υγείας και Φροντίδας δεν συνιστά τη συνήθη χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών σε άτομα που δεν χρειάζονται συμπληρωματικό οξυγόνο, εκτός εάν υπάρχει άλλη ιατρική ένδειξη για αυτό. (NICE, COVID-19 guideline, 2021) Η εισπνεόμενη βουδεσονίδη ελέγχεται σε κλινικές δοκιμές και δείχνει πολλά υποσχόμενη. Η δοκιμή PRINCIPLE ανέφερε ένα διάμεσο όφελος 3 ημερών στην αυτοαναφερόμενη ανάρρωση για ασθενείς στην κοινότητα που έλαβαν εισπνεόμενη βουδεσονίδη. (Group, Yu LM, & trial., 2021)

A3.2 Διαχείριση ενδονοσοκομειακά

A3.2.1 Διαχείριση σοβαρής νόσου

Όλοι οι ασθενείς με υποψία ή επιβεβαιωμένη σοβαρή νόσο διατρέχουν κίνδυνο ταχείας κλινικής επιδείνωσης και πρέπει να αντιμετωπίζονται σε υγειονομική μονάδα υπό την καθοδήγηση μιας ομάδας ειδικών. (WHO, 2021)

Οξυγονοθεραπεία: Επειδή θεωρείται σοβαρή νόσος όταν SpO₂ <90% όλοι οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με οξυγόνο. Η συμπληρωματική οξυγονοθεραπεία θα πρέπει να ξεκινά αμέσως σε οποιονδήποτε ασθενή με σημεία έκτακτης ανάγκης (δηλαδή παρεμπόδιση ή απουσία αναπνοής, σοβαρή αναπνευστική δυσχέρεια, κεντρική κυάνωση, σοκ, κώμα και/ή σπασμούς) ή σε οποιονδήποτε ασθενή χωρίς σημεία έκτακτης ανάγκης και SpO₂ <90%. (WHO, 2021) (NIH, 2021) Οι πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης θα πρέπει να στοχεύουν το SpO₂ σε ≥94% κατά τη διάρκεια της ανάνηψης σε ενήλικες και παιδιά με σημεία έκτακτης ανάγκης που απαιτούν επείγουσα διαχείριση

αεραγωγών και οξυγονοθεραπεία. Μόλις ο ασθενής είναι σταθερός, συνιστάται στόχος SpO₂ >90% σε παιδιά και μη έγκυες ενήλικες και ≥92% έως 95% σε έγκυες γυναίκες. (WHO, 2021) Οι ασθενείς που συνεχίζουν να επιδεινώνονται παρά την καθιερωμένη θεραπεία με οξυγόνο χρειάζονται προηγμένη υποστήριξη οξυγόνου/αναπνευστικού. (WHO, 2021) (NIH, 2021)

Διαχείριση συμπτωμάτων και υποστηρικτική φροντίδα :Υγρά και ηλεκτρολύτες: η προσεκτική διαχείριση υγρών θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ενήλικες και παιδιά χωρίς υποαιμάτωση ιστών και ανταπόκριση υγρών καθώς η επιθετική αναζωογόνηση υγρών μπορεί να επιδεινώσει την οξυγόνωση. (WHO, 2021) Correction of any electrolyte or metabolic abnormalities, such as hyperglycaemia or metabolic acidosis, according to local protocols. (Mojoli F, 2020)

Πυρετός και πόνος: συνιστάται παρακεταμόλη ή ιβουπροφαίνη. Η ιβουπροφαίνη πρέπει να λαμβάνεται μόνο στη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση για τη συντομότερη περίοδο που απαιτείται για τον έλεγχο των συμπτωμάτων. (WHO, 2021).

Δύσπνοια: κρατήστε το δωμάτιο δροσερό και ενθαρρύνετε τη χαλάρωση, τις τεχνικές αναπνοής και την αλλαγή θέσεων του σώματος. Προσδιορίστε και θεραπεύστε τυχόν αναστρέψιμες αιτίες δύσπνοιας (π.χ. πνευμονικό οίδημα, πνευμονική εμβολή, ΧΑΠ, άσθμα). (NICE, COVID-19 guideline, 2021)

Προφύλαξη από φλεβική θρομβοεμβολή :Έναρξη προφύλαξης από φλεβική θρομβοεμβολή σε ενήλικες και εφήβους που νοσηλεύονται με οξεία νόσο, υπό την προϋπόθεση ότι δεν υπάρχουν αντενδείξεις. (WHO, 2021) Το Εθνικό Ινστιτούτο Αριστείας Υγείας και Φροντίδας στο Ηνωμένο Βασίλειο συνιστά να ξεκινήσετε το συντομότερο δυνατό και εντός 14 ωρών από την εισαγωγή και να συνεχίσετε για τουλάχιστον 14 ημέρες ή μέχρι την έξοδο. Το Εθνικό Ινστιτούτο Αριστείας Υγείας και Φροντίδας στο Ηνωμένο Βασίλειο συνιστά ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους πρώτης γραμμής, με fondaparinux ή μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη που προορίζεται για ασθενείς που δεν μπορούν να έχουν ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους. (NICE, COVID-19 guideline, 2021)

Αποφύγετε τα από του στόματος αντιπηκτικά λόγω απουσίας τεκμηριωμένης ένδειξης για από του στόματος αντιπηκτική αγωγή. Μια ανοιχτή, πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή διαπίστωσε ότι η ενδονοσοκομειακή θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή με rivaroxaban ή enoxaparin ακολουθούμενη από rivaroxaban μέχρι την ημέρα 30 δεν βελτίωσε τα κλινικά αποτελέσματα και αύξησε την αιμορραγία σε σύγκριση με την προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή μεταξύ νοσηλευόμενων ασθενών με αυξημένο επίπεδο D-dimer. (Lopes RD, 2020)

Για ασθενείς που λαμβάνουν ήδη αντιπηκτικό για άλλη πάθηση, συνεχίστε την τρέχουσα θεραπευτική δόση του ασθενούς, εκτός εάν αντενδείκνυται από αλλαγή των κλινικών συνθηκών. Εξετάστε το ενδεχόμενο μετάβασης σε ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους εάν η κλινική κατάσταση του ασθενούς επιδεινώνεται και ο ασθενής επί του παρόντος δεν λαμβάνει ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους. (NICE, COVID-19 guideline, 2021)

Αντιμικροβιακά : Μην προσφέρετε αντιβιοτικά για την πρόληψη ή τη θεραπεία της πνευμονίας εάν η αιτία είναι πιθανό να είναι ο SARS-CoV-2, ένας άλλος ιός ή μια μυκητιακή λοίμωξη. Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για τη σύσταση εμπειρικών αντιβιοτικών ευρέος φάσματος ελλείψει άλλης ένδειξης. (NICE, COVID-19 guideline, 2021) Εξετάστε εμπειρική αντιβιοτική αγωγή εάν υπάρχει κλινική υποψία δευτερογενούς βακτηριακής λοίμωξης. Δώστε εντός 1 ώρας από την αρχική αξιολόγηση για ασθενείς με υποψία σήψης ή εάν ο ασθενής πληροί κριτήρια υψηλού κινδύνου (ή εντός 4 ωρών από τη διάγνωση δευτεροπαθούς βακτηριακής πνευμονίας). Μην περιμένετε τα μικροβιολογικά αποτελέσματα. Βασίστε το σχήμα στην κλινική διάγνωση (π.χ. πνευμονία της κοινότητας, πνευμονία από νοσοκομείο, σηψαιμία), τοπικά δεδομένα επιδημιολογίας και ευαισθησίας και τοπικές κατευθυντήριες γραμμές θεραπείας. (NICE, COVID-19 guideline, 2021) (NIH, 2021) (WHO, 2021)

Επαναξιολογήστε τη χρήση αντιβιοτικών καθημερινά. Αποκλιμάκωση της εμπειρικής θεραπείας με βάση τα μικροβιολογικά αποτελέσματα και την κλινική κρίση. Ελέγχετε τακτικά τη δυνατότητα μετάβασης από την ενδοφλέβια σε από του στόματος θεραπεία. Η διάρκεια της θεραπείας πρέπει να είναι όσο το δυνατόν συντομότερη (π.χ. 5 έως 7 ημέρες). Θα πρέπει να υπάρχουν προγράμματα διαχείρισης αντιβιοτικών. (WHO, 2021)

Μια μετα-ανάλυση διαπίστωσε ότι ο επιπολασμός της συνταγογράφησης αντιβιοτικών σε ασθενείς με COVID-19 ήταν 75%, που είναι σημαντικά υψηλότερος από τον εκτιμώμενο επιπολασμό της βακτηριακής συνλοίμωξης. Επομένως, η περιττή χρήση αντιβιοτικών είναι πιθανό να είναι υψηλή σε αυτούς τους ασθενείς. (Langford BJ, 2021)

Η θεραπεία της γρίπης είναι η ίδια σε όλους τους ασθενείς ανεξάρτητα από τη συνλοίμωξη SARS-CoV-2. Ξεκινήστε την εμπειρική θεραπεία με oseltamivir σε νοσηλευόμενους ασθενείς για τους οποίους υπάρχει υποψία ότι έχουν μία ή και τις δύο λοιμώξεις το συντομότερο δυνατό, χωρίς να περιμένετε τα αποτελέσματα των τεστ γρίπης. Η αντιική θεραπεία μπορεί να διακοπεί μόλις αποκλειστεί η γρίπη. (NIH, 2021)

Κορτικοστεροειδή : Ο ΠΟΥ συνιστά ανεπιφύλακτα συστηματική θεραπεία με κορτικοστεροειδή (χαμηλή δόση ενδοφλέβια ή από του στόματος δεξαμεθαζόνη ή υδροκορτιζόνη) για 7 έως 10 ημέρες σε ενήλικες με σοβαρή ή κρίσιμη νόσο. Αυτή η σύσταση βασίζεται σε δύο μετα-αναλύσεις που συγκέντρωσαν δεδομένα από οκτώ τυχαιοποιημένες δοκιμές (πάνω από 7000 ασθενείς), συμπεριλαμβανομένης της δοκιμής RECOVERY στο Ηνωμένο Βασίλειο. Τα στοιχεία μέτριας ποιότητας υποδηλώνουν ότι τα συστηματικά κορτικοστεροειδή πιθανώς μειώνουν τη θνησιμότητα 28 ημερών σε ασθενείς με σοβαρή και κρίσιμη νόσο. Μπορούν επίσης να μειώσουν την ανάγκη για επεμβατικό αερισμό. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να συγκρίνουν άμεσα τη δεξαμεθαζόνη και την υδροκορτιζόνη. Δεν είναι σαφές εάν αυτές οι συστάσεις μπορούν να εφαρμοστούν σε παιδιά ή σε άτομα με ανοσοκαταστολή. Ο ΠΟΥ δεν συνιστά κορτικοστεροειδή σε ασθενείς με μη σοβαρή νόσο, καθώς

μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο θνησιμότητας σε αυτούς τους ασθενείς. (Group & Sterne JAC, 2020) (Rochwerf B, 2021) (Group & Horby P, Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. , 2021; S., 2006)

Στις ΗΠΑ, η ομάδα κατευθυντήριων γραμμών του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας συνιστά τη δεξαμεθαζόνη, είτε μόνη της είτε σε συνδυασμό με ρεμδεσιβίρη σε νοσηλευόμενους ενήλικες που χρειάζονται συμπληρωματικό οξυγόνο. Η επιτροπή συνιστά να μην χρησιμοποιείται δεξαμεθαζόνη σε ενήλικες που δεν χρειάζονται συμπληρωματικό οξυγόνο. Εναλλακτικά κορτικοστεροειδή μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε περιπτώσεις όπου η δεξαμεθαζόνη δεν είναι διαθέσιμη. Δεν συνιστάται συνήθως σε παιδιατρικούς ασθενείς που χρειάζονται μόνο χαμηλά επίπεδα υποστήριξης οξυγόνου (δηλαδή, μόνο μέσω ρινικού καθετήρα). Η χρήση της δεξαμεθαζόνης για τη θεραπεία σοβαρής νόσου σε παιδιά που είναι βαθιά ανοσοκατεσταλμένα δεν έχει αξιολογηθεί, μπορεί να είναι επιβλαβής και επομένως θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη μόνο κατά περίπτωση. (NIH, 2021)

A3.2.2 Διαχείριση ασθενών σε κρίσιμη κατάσταση

Ασθενείς με κρίσιμη νόσο (δηλαδή παρουσία συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, σηψαιμίας ή σηπτικής καταπληξίας) θα πρέπει να εισάγονται ή να μεταφέρονται σε μονάδα εντατικής/εντατικής θεραπείας. (WHO, 2021)

Ρινικό οξυγόνο υψηλής ροής ή μη επεμβατικός αερισμός : Σε επιλεγμένους ασθενείς με σύνδρομο ήπιας οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), οι γιατροί θα πρέπει να εξετάσουν το ενδεχόμενο μιας δοκιμής HFNO ή ή μη επεμβατικού αερισμού (π. Εξετάστε το ενδεχόμενο τοποθέτησης σε εγρήγορση (για 8-12 ώρες/ημέρα, σπασμένα σε μικρότερες περιόδους κατά τη διάρκεια της ημέρας) σε βαριά άρρωστους ασθενείς που χρειάζονται HFNO ή μη επεμβατικό αερισμό. (WHO, 2021)

Οι ασθενείς με υποξαιμική αναπνευστική ανεπάρκεια και αιμοδυναμική αστάθεια, πολυοργανική ανεπάρκεια ή μη φυσιολογική ψυχική κατάσταση δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτές τις θεραπείες αντί άλλων επιλογών όπως ο επεμβατικός αερισμός. (WHO, 2021)

Μηχανικός αερισμός: Εξετάστε την ενδοτραχειακή διασωλήνωση και τον επεμβατικό μηχανικό αερισμό σε ασθενείς που παρουσιάζουν οξεία επιδείνωση παρά τα προηγμένα μέτρα υποστήριξης οξυγόνου/μη επεμβατικής αναπνοής. (WHO, 2021) (NIH, 2021)

Κορτικοστεροειδή: Εξετάστε τα συστηματικά κορτικοστεροειδή για τη διαχείριση ασθενών σε κρίσιμη κατάσταση (βλ. παραπάνω). Στις ΗΠΑ, το πάνελ οδηγιών του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας συνιστά τη δεξαμεθαζόνη, είτε μόνη είτε σε συνδυασμό με ρεμδεσιβίρη, σε νοσηλευόμενους ασθενείς που χρειάζονται οξυγόνο υψηλής ροής ή μη επεμβατικό αερισμό. Η ομάδα συνιστά δεξαμεθαζόνη σε συνδυασμό με tocilizumab σε ασθενείς σε μηχανικό αερισμό ή ECMO. Η ομάδα συνιστά τη χρήση

δεξαμεθαζόνης σε νοσηλεύόμενα παιδιά που χρειάζονται οξυγόνο υψηλής ροής, μη επεμβατικό αερισμό, επεμβατικό μηχανικό αερισμό ή εξωσωματική οξυγόνωση μεμβράνης. (NIH, 2021)

A4. Δοκιμαζόμενα Φάρμακα έναντι της COVID-19

A4.1 Interleukin-6 (IL-6) inhibitors

Οι αναστολείς IL-6 αναστέλλουν τη σηματοδότηση με τη μεσολάβηση της IL-6 με ανταγωνιστική δέσμευση σε υποδοχείς IL-6. Η IL-6 είναι μια προφλεγμονώδης κυτοκίνη. Αυτά τα φάρμακα (π.χ. tocilizumab, sarilumab, siltuximab) δοκιμάζονται σε ασθενείς για τη θεραπεία του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτοκίνης που προκαλείται από το σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο κορονοϊού 2 (SARS-CoV-2). Είναι ήδη εγκεκριμένα σε ορισμένες χώρες για ορισμένες συνθήκες, αλλά είναι εκτός ετικέτας για αυτήν την ένδειξη.

Το Εθνικό Ινστιτούτο Αριστείας Υγείας και Φροντίδας του Ηνωμένου Βασιλείου συνιστά μια εφάπαξ δόση tocilizumab σε νοσηλεύόμενους ενήλικες εάν ισχύουν όλες οι ακόλουθες συνθήκες: (NICE, COVID-19 guideline, 2021)

- Λαμβάνουν ή έχουν ολοκληρώσει μια σειρά κορτικοστεροειδών όπως η δεξαμεθαζόνη (εκτός εάν δεν μπορούν να λάβουν κορτικοστεροειδή)
- Δεν είχαν άλλον αναστολέα IL-6 κατά τη διάρκεια αυτής της εισαγωγής
- Δεν υπάρχουν ενδείξεις βακτηριακής ή ιογενούς λοίμωξης (εκτός από τον SARS-CoV-2) που θα μπορούσε να επιδεινωθεί από την τοσιλιζουμάμπη.

Και είτε:

- Χρειάζονται συμπληρωματικό οξυγόνο και έχουν επίπεδο C-αντιδρώσας πρωτεΐνης ≥ 75 mg/L.
- Είναι εντός 48 ωρών από την έναρξη ρινικού οξυγόνου υψηλής ροής, συνεχούς θετικής πίεσης αεραγωγών, μη επεμβατικού αερισμού ή επεμβατικού μηχανικού αερισμού.

A4.2 Remdesivir

Remdesivir είναι ένας υπό έρευνα αντιικός παράγοντας ευρέος φάσματος που αναστέλλει την εξαρτώμενη από RNA πολυμεράση RNA. (Wang M, 2020) Είναι εγκεκριμένο σε πολλές χώρες για τη θεραπεία του COVID-19.

Στο Ηνωμένο Βασίλειο και την Ευρώπη, το remdesivir έχει εγκριθεί υπό όρους σε εφήβους (≥ 12 ετών που ζυγίζουν τουλάχιστον 40 κιλά) και σε ενήλικες με πνευμονία που χρειάζονται συμπληρωματικό οξυγόνο (οξυγόνο χαμηλής ή υψηλής ροής ή άλλος μη επεμβατικός αερισμός στην αρχή της θεραπείας).

Το Remdesivir θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε ερευνητικά περιβάλλοντα ως μέρος κλινικής δοκιμής. (NICE, COVID-19 guideline, 2021)

Στις ΗΠΑ, το remdesivir έχει εγκριθεί για τη θεραπεία εφήβων (≥ 12 ετών που ζυγίζουν τουλάχιστον 40 κιλά) και ενηλίκων που χρειάζονται νοσηλεία και έχει άδεια χρήσης έκτακτης ανάγκης για χρήση σε παιδιά. (NIH, 2021)

A4.3 Baricitinib

Το baricitinib είναι ένας από του στόματος αναστολέας της κινάσης Janus. Θεωρείται ότι αποτρέπει την απορρυθμισμένη παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών σε ασθενείς με σοβαρή ή κρίσιμη νόσο. Το baricitinib έχει εγκριθεί από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ρευματοειδούς αρθρίτιδας. (NIH, 2021)

- Στις 19 Νοεμβρίου 2020, η FDA εξέδωσε Άδεια Χρήσης Έκτακτης Ανάγκης (EUA) για τη χρήση της baricitinib σε συνδυασμό με remdesivir σε νοσηλευόμενους ενήλικες και παιδιά ηλικίας ≥ 2 ετών με COVID-19 που χρειάζονται συμπληρωματικό οξυγόνο, επεμβατικό μηχανικό αερισμό ή εξωσωματική οξυγόνωση μεμβράνης.

A4.4 Anakinra

Το Anakinra είναι ένας ενδοφλέβιος/υποδόριος αναστολέας της ιντερλευκίνης-1. Δοκιμάζεται σε ασθενείς για τη θεραπεία του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτοκινών που προκαλείται από τον SARS-CoV-2. Το Anakinra είναι ήδη εγκεκριμένο σε ορισμένες χώρες για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα και τη νόσο Still, αλλά είναι εκτός ετικέτας για αυτήν την ένδειξη.

Το πάνελ κατευθυντήριων γραμμών των Εθνικών Ινστιτούτων Υγείας των ΗΠΑ αναφέρει ότι επί του παρόντος δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να προτείνουν είτε υπέρ είτε κατά της χρήσης του anakinra. (NIH, 2021)

Μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση εννέα μελετών παρατήρησης διαπίστωσε ότι το anakinra μείωσε την ανάγκη για επεμβατικό μηχανικό αερισμό και τον κίνδυνο θνησιμότητας σε

νοσηλεύομενους μη διασωληνωμένους ασθενείς σε σύγκριση με την τυπική περίθαλψη. Ωστόσο, η επιβεβαίωση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας απαιτεί τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές. (Barkas, 2021).

A4.5 Casirivimab/imdevimab

Το Casirivimab και το imdevimab είναι ενδοφλέβια εξουδετερωτικά μονοκλωνικά αντισώματα ανθρώπινης ανοσοσφαιρίνης G-1 με δράση κατά του SARS-CoV-2. Τα δύο αντισώματα συνδέονται σε μη επικαλυπτόμενους επιτόπους της περιοχής δέσμευσης υποδοχέα της πρωτεΐνης ακίδας για να εμποδίσουν την είσοδο του ιού στα κύτταρα ξενιστές. Το Casirivimab/imdevimab (παλαιότερα γνωστό ως REGN-COV2) έχει λάβει άδεια χρήσης έκτακτης ανάγκης στις ΗΠΑ για τη θεραπεία της ήπιας έως μέτριας βαρύτητας της νόσου σε παιδιά και ενήλικες.

- Η εξουσιοδότηση χρήσης έκτακτης ανάγκης των ΗΠΑ καλύπτει ασθενείς με θετικά αποτελέσματα από άμεσες ικές δοκιμές, ηλικίας 12 ετών και άνω, με βάρος τουλάχιστον 40 kg και που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εξέλιξης σε σοβαρή νόσο ή/και νοσηλεία. Αυτό περιλαμβάνει ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω ή που έχουν ορισμένες χρόνιες παθήσεις.
- Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει εκδώσει συμβουλές ότι το casirivimab/imdevimab μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω που δεν χρειάζονται συμπληρωματικό οξυγόνο και που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εξέλιξης σε σοβαρή νόσο. Ωστόσο, ο οργανισμός δεν έχει εκδώσει ακόμη άδεια κυκλοφορίας

Η δοκιμή RECOVERY στο Ηνωμένο Βασίλειο διαπίστωσε ότι μεταξύ των νοσηλεύομενων ασθενών που ήταν οροαρνητικοί στην έναρξη, το casirivimab/imdevimab μείωσε σημαντικά την πρωτογενή έκβαση της θνησιμότητας 28 ημερών κατά το ένα πέμπτο σε σύγκριση με τη συνήθη φροντίδα μόνο. Υπήρχαν σαφείς ενδείξεις ότι η επίδραση της θεραπείας σε οροαρνητικούς ασθενείς διέφερε από αυτή στους οροθετικούς ασθενείς. (Horby PW, 2021)

A4.6 Lopinavir/ritonavir

Η λοπιναβίρη/ριτοναβίρη είναι ένας από του στόματος αναστολέας πρωτεάσης. Είναι εγκεκριμένο για τη θεραπεία της λοίμωξης HIV, αλλά είναι εκτός ένδειξης για τον Covid-19. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας συνιστά να μην χρησιμοποιείται λοπιναβίρη/ριτοναβίρη, ανεξάρτητα από τη βαρύτητα της νόσου. Αυτή η σύσταση βασίζεται σε στοιχεία χαμηλής έως μέτριας βεβαιότητας. (WHO, 2021)

Η μελέτη RECOVERY στο Ηνωμένο Βασίλειο διαπίστωσε ότι δεν υπάρχει ευεργετική επίδραση της λοπιναβίρης/ριτοναβίρης σε νοσηλευόμενους ασθενείς, χωρίς σημαντική διαφορά στη θνησιμότητα στις 28 ημέρες, στον κίνδυνο για ανάγκη μηχανικού αερισμού ή στον θάνατο ή στη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο μεταξύ των δύο σκελών θεραπείας (lopinavir /ριτοναβίρη έναντι της συνήθους φροντίδας μόνο) (Group R. C., Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial., 2020)

A4.7 Convalescent plasma

Το πλάσμα ανάρρωσης είναι ένα προϊόν αίματος που περιέχει αντισώματα κατά του SARS-CoV-2 από ασθενείς που έχουν αναρρώσει. Το πλάσμα ανάρρωσης υψηλού τίτλου (δηλαδή, το πλάσμα με υψηλούς τίτλους αντισωμάτων SARS-CoV-2) έχει λάβει άδεια χρήσης έκτακτης ανάγκης στις ΗΠΑ για τη θεραπεία νοσηλευόμενων ασθενών στην αρχή της πορείας της νόσου και σε ασθενείς που έχουν μειωμένη χυμική ανοσία και δεν μπορούν να παράγουν επαρκή απόκριση αντισωμάτων. Το πλάσμα ανάρρωσης χαμηλού τίτλου δεν επιτρέπεται πλέον. (FDA, 2021)

A4.8 Intravenous immunoglobulin

Η ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (IVIG) είναι ένα προϊόν αίματος που παρασκευάζεται από ορό που συγκεντρώνεται από υγιείς δότες. Έχει ανοσοτροποποιητική δράση που καταστέλλει την υπερδραστήρια ανοσοαπόκριση. Το IVIG είναι ήδη εγκεκριμένο σε ορισμένες χώρες για ορισμένες συνθήκες, αλλά είναι εκτός ένδειξης για την COVID-19.

Το πάνελ κατευθυντήριων γραμμών των Εθνικών Ινστιτούτων Υγείας των ΗΠΑ αναφέρει ότι δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για να προτείνουν είτε υπέρ είτε κατά της χρήσης ειδικής ανοσοσφαιρίνης κατά του SARS-CoV-2. (National Institutes of Health, 2021)

Μια μετα-ανάλυση τεσσάρων κλινικών δοκιμών και τριών μελετών κοόρτης με 825 νοσηλευόμενους ασθενείς διαπίστωσε ότι το IVIG μείωσε τη θνησιμότητα σε ασθενείς με κρίσιμη νόσο. Ωστόσο, δεν υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ της σοβαρής και της μη σοβαρής υποομάδας. (Xiang HR, Cheng X, Li Y, et al. , 2021)

A4.9 Ivermectin

Ivermectin είναι ένας αντιπαρασιτικός παράγοντας ευρέος φάσματος. Έχει αποδειχθεί αποτελεσματικό κατά του SARS-CoV-2 in vitro (Caly L, 2020). Η ιβερμεκτίνη είναι ήδη εγκεκριμένη σε ορισμένες χώρες για παρασιτικές λοιμώξεις, αλλά είναι εκτός ετικέτας για αυτή την ένδειξη. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων δεν συνιστά την ιβερμεκτίνη για τη θεραπεία ή την πρόληψη του COVID-19 εκτός κλινικών δοκιμών. (EMA, 2021) Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας δεν συνιστά ιβερμεκτίνη παρά μόνο στο πλαίσιο κλινικής δοκιμής. (WHO, 2021) Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για να είναι

σαφές σε ποιο βαθμό, εάν υπάρχει, η ιβερμεκτίνη είναι χρήσιμη ή επιβλαβής στη θεραπεία του COVID-19. (Rochweg B, Siemieniuk RA, Lamontagne R, et al., 2021)

A4.10 Colchicine

Η κολχικίνη είναι ήδη εγκεκριμένη σε ορισμένες χώρες για ενδείξεις όπως η ουρική αρθρίτιδα και ο οικογενής μεσογειακός πυρετός, αλλά είναι εκτός ετικέτας για αυτή την ένδειξη. Η κολχικίνη είναι ένας αντιφλεγμονώδης παράγοντας που ρυθμίζει προς τα κάτω πολλαπλές προφλεγμονώδεις οδούς. Θεωρείται ότι οι ανασταλτικές του επιδράσεις στη δραστηριότητα των ουδετερόφιλων, τη δημιουργία κυτοκίνης και τη διεπιφάνεια φλεγμονής/θρόμβωσης, μαζί με μια συνολική έλλειψη στοιχείων για συστηματική ανοσοκαταστολή, το καθιστούν χρήσιμη θεραπεία. (Reyes AZ, Hu KA, Terperman J, et al., 2021) Το πάνελ κατευθυντήριων γραμμών των Εθνικών Ινστιτούτων Υγείας των ΗΠΑ αναφέρει ότι επί του παρόντος δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να προτείνουν είτε υπέρ είτε κατά της χρήσης κολχικίνης σε μη νοσηλευόμενους ασθενείς. Η επιτροπή συνιστά να μην χρησιμοποιείται σε νοσηλευόμενους ασθενείς. (National Institutes of Health, 2021)

Μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, τυχαιοποιημένη δοκιμή σε περισσότερους από 4400 μη νοσηλευόμενους ασθενείς διαπίστωσε ότι η κολχικίνη οδήγησε σε χαμηλότερο ποσοστό θανάτου ή εισαγωγής στο νοσοκομείο σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο μεταξύ ασθενών με νόσο επιβεβαιωμένη από αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR). Ωστόσο, το αποτέλεσμα δεν ήταν στατιστικά σημαντικό όταν συμπεριλήφθηκαν συμμετέχοντες χωρίς επιβεβαιωμένη διάγνωση PCR. (Tardif JC, 2021)

A4.11 Hydroxychloroquine/chloroquine

Η υδροξυχλωροκίνη και η χλωροκίνη είναι αντιρευματικά φάρμακα από τους στόματος τροποποιητικά της νόσου με αντιφλεγμονώδη και ανοσοτροποποιητικά αποτελέσματα. Αυτά τα φάρμακα έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικά κατά του SARS-CoV-2 in vitro. (Wang M, 2020) Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) ισχυρά συνιστά εναντίον της χρήσης υδροξυχλωροκίνης ή χλωροκίνης, ανεξάρτητα από τη σοβαρότητα της νόσου, με βάση στοιχεία χαμηλής έως μέτριας βεβαιότητας. (WHO, 2021) (Rochweg B, 2021) Το πάνελ κατευθυντήριων γραμμών των Εθνικών Ινστιτούτων Υγείας των ΗΠΑ συνιστά κατά της χρήσης υδροξυχλωροκίνης ή χλωροκίνης (με ή χωρίς αζιθρομυκίνη) σε νοσηλευόμενους ή μη νοσηλευόμενους ασθενείς. (National Institutes of Health, 2021)

Μια ανασκόπηση του Cochrane διαπίστωσε ότι η υδροξυχλωροκίνη δεν έχει κλινικό όφελος σε νοσηλευόμενους ασθενείς, με στοιχεία μέτριας έως υψηλής βεβαιότητας από αρκετές τυχαιοποιημένες δοκιμές και πιθανή αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη χρήση της. Τα στοιχεία

για την πρόληψη της εισαγωγής στο νοσοκομείο σε εξωτερικούς ασθενείς είναι πολύ αβέβαια. Τα στοιχεία για προφύλαξη πριν ή μετά την έκθεση είναι περιορισμένα. (Singh B, 2021)

Η μελέτη RECOVERY στο Ηνωμένο Βασίλειο διαπίστωσε ότι η υδροξυχλωροκίνη δεν μειώνει τον κίνδυνο θανάτου στις 28 ημέρες σε σύγκριση με τη συνήθη φροντίδα. (RECOVERY Collaborative; Horby P, Mafham M, Linsell L, et al., 2020)

A4.12 Fluvoxamine

Η φλουβοξαμίνη είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας της επαναπρόσληψης σεροτονίνης που έχει αντιφλεγμονώδη δράση. Η φλουβοξαμίνη έχει ήδη εγκριθεί σε ορισμένες χώρες για ενδείξεις όπως η κατάθλιψη και η ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή, αλλά είναι εκτός ετικέτας για αυτή την ένδειξη. (Sukhatme VP, 2021)

Το πάνελ κατευθυντήριων γραμμών των Εθνικών Ινστιτούτων Υγείας των ΗΠΑ αναφέρει ότι επί του παρόντος δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να προτείνουν είτε υπέρ είτε κατά της χρήσης της φλουβοξαμίνης. (National Institutes of Health, 2021) Μια προοπτική μελέτη κοόρτης διαπίστωσε ότι η φλουβοξαμίνη μπορεί να αποτρέψει την κλινική επιδείνωση που απαιτεί νοσηλεία και τα συμπτώματα που επιμένουν πέραν των 2 εβδομάδων. (Seftel D, 2021)

A4.13 Εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή

Η Ρυθμιστική Υπηρεσία Φαρμάκων και Προϊόντων Υγείας του Ηνωμένου Βασιλείου δηλώνει ότι η εισπνεόμενη βουδεσονίδη μπορεί να ληφθεί υπόψη κατά περίπτωση σε επιλέξιμους ασθενείς που πληρούν όλα τα ακόλουθα κριτήρια (και που δεν πληρούν συγκεκριμένα κριτήρια αποκλεισμού): (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency., 2021)

- Ασθενείς με έναρξη συμπτωμάτων τις τελευταίες 14 ημέρες και τα συμπτώματα είναι συνεχόμενα
- Επιβεβαίωση της διάγνωσης με μοριακό έλεγχο εντός των τελευταίων 14 ημερών
- Ηλικία 65 ετών και άνω ή ηλικία 50 έως 64 ετών με συννοσηρότητα συμβατή με μακροχρόνια κατάσταση υγείας.

Η επιτροπή κατευθυντήριων γραμμών των Εθνικών Ινστιτούτων Υγείας των ΗΠΑ αναφέρει ότι δεν υπάρχουν επί του παρόντος επαρκή στοιχεία που να προτείνουν είτε υπέρ είτε κατά της χρήσης εισπνεόμενης βουδεσονίδης. (National Institutes of Health, 2021)

Η μελέτη PRINCIPLE ανέφερε ένα διάμεσο όφελος 3 ημερών στην αυτοαναφερόμενη ανάρρωση για ασθενείς στο κοινοτικό περιβάλλον που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο επιπλοκών και που έλαβαν

εισπνεόμενη βουδεσονίδη. Ο αντίκτυπος στα ποσοστά νοσηλείας ή στη θνησιμότητα δεν έχει τεκμηριωθεί (Yu LM, 2021)

A4.14 Αντιβιοτικά

Η αζιθρομυκίνη είναι ένα μακρολιδικό αντιβιοτικό και η δοξυκυκλίνη είναι ένα αντιβιοτικό τετρακυκλίνης. Και τα δύο είναι εγκεκριμένα για χρήση σε διάφορες βακτηριακές λοιμώξεις. Το Εθνικό Ινστιτούτο Αριστείας για την Υγεία και τη Φροντίδα του Ηνωμένου Βασιλείου δεν συνιστά τη χρήση αζιθρομυκίνης. (National Institute for Health and Care Excellence, 2021) Η μελέτη RECOVERY στο ΗΒ διαπίστωσε ότι η αζιθρομυκίνη δεν έδειξε σημαντικό κλινικό όφελος (δηλαδή, διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο, ανάγκη για επεμβατικό μηχανικό αερισμό, θνησιμότητα 28 ημερών) σε νοσηλευόμενους ασθενείς σε σύγκριση με τη συνήθη τυπική φροντίδα μόνο. (RECOVERY Collaborative Group. , 2021) Μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση διαπίστωσε ότι η αζιθρομυκίνη δεν συσχετίστηκε με βελτίωση του ποσοστού νοσηλείας, εισαγωγής στη μονάδα εντατικής θεραπείας, ανάγκης για αναπνευστική υποστήριξη ή ποσοστού θνησιμότητας σε σύγκριση με τον έλεγχο. (Mangkuliguna G, 2021)

A4.15 Ιντερφερόνες

Οι ιντερφερόνες είναι μια οικογένεια κυτοκινών με αντικές ιδιότητες. Οι ιντερφερόνες είναι ήδη εγκεκριμένες σε ορισμένες χώρες για ορισμένες καταστάσεις, αλλά είναι εκτός ετικέτας για αυτήν την ένδειξη. Το πάνελ κατευθυντήριων γραμμών των Εθνικών Ινστιτούτων Υγείας των ΗΠΑ συνιστά κατά της χρήσης ιντερφερονών για τη θεραπεία σοβαρών ή βαρέως πασχόντων ασθενών, εκτός από το πλαίσιο μιας κλινικής δοκιμής. (National Institutes of Health, 2021) Η Solidarity trial του ΠΟΥ διαπίστωσε ότι η ιντερφερόνη βήτα-1α φαίνεται να έχει μικρή ή καθόλου επίδραση στους νοσηλευόμενους ασθενείς, όπως υποδεικνύεται από τη συνολική θνησιμότητα, την έναρξη του αερισμού και τη διάρκεια της παραμονής στο νοσοκομείο (WHO Solidarity Trial; Pan H, Peto R, Hengao-Restrepo AM, et al., 2021) Μια τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, δοκιμή φάσης 2 διαπίστωσε ότι η νεφελοποιημένη ιντερφερόνη βήτα-1α συσχετίστηκε με υψηλότερες πιθανότητες κλινικής βελτίωσης και πιο γρήγορη ανάκαμψη. (Monk PD, 2021)

A4.16 Sotrovimab

Το Sotrovimab (επίσης γνωστό ως VIR-7831 και GSK4182136) είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα με δράση κατά του SARS-CoV-2. Είναι σχεδιασμένο να προσκολλάται στην πρωτεΐνη ακίδας του SARS-CoV-2, περιορίζοντας την ικανότητα του ιού να εισέλθει στα κύτταρα του σώματος.

(EMA, 2021)

Η μελέτη NCT04545060 (COMET-ICE) ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη Φάσης II/III, η οποία αξιολόγησε το sotrovimab ως θεραπεία για το COVID-19 σε μη νοσηλεύομενους ασθενείς με υψηλό κίνδυνο ιατρικών επιπλοκών της νόσου. Οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν ήταν ηλικίας 18 ετών και άνω με τουλάχιστον 1 από τις ακόλουθες συνοσηρότητες: διαβήτη, παχυσαρκία ($\Delta\text{ΜΣ}>30$), χρόνια νεφρική νόσο, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια ή μέτριο έως σοβαρό άσθμα ή ήταν ηλικίας 55 ετών και μεγαλύτερης ηλικίας. Η μελέτη περιελάμβανε ασθενείς με συμπτώματα για ≤ 5 ημέρες, κορεσμό οξυγόνου στον αέρα του δωματίου $\geq 94\%$ και λοίμωξη από SARS-CoV-2, όπως επιβεβαιώθηκε από τοπικές εργαστηριακές εξετάσεις ή/και δοκιμές σημείου φροντίδας. Ασθενείς με σοβαρό COVID-19 που χρειάζονται συμπληρωματικό οξυγόνο ή νοσηλεία αποκλείστηκαν από τη δοκιμή (Kreuzberger N, 2021)

A4.17 Nirmatrelvir / Ritonavir

Το γονιδίωμα του SARS-CoV-2 κωδικοποιεί δυο πολυπρωτεΐνες, pp1a and pp1ab. (F. Wu S. Z., 2020). Οι πολυπρωτεΐνες διασπώνται από την κύρια πρωτεάση του SARS-CoV-2 (M^{pro} , επίσης ονομαζόμενη και 3C-Like πρωτεάση) σε 11 διαφορετικά σημεία για να δημιουργηθούν μικρότερες μη δομικές πρωτεΐνες κρίσιμες για την ιική αναπαραγωγή. (Z. Jin, 2020)

Το Nirmatrelvir είναι ένα αντικό φάρμακο που έχει σχεδιαστεί για να συνδέεται με ομοιοπολικό δεσμό στην πρωτεάση 3C-Like και να αναστέλλει το ένζυμο. (Pavan, 2021). Συγχορηγείται με ριτοναβίρη, έναν φαρμακοκινητικό ενισχυτή, επειδή η ριτοναβίρη είναι ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 και επομένως μειώνει το μεταβολισμό του Nirmatrelvir οδηγώντας σε υψηλότερη συγκέντρωση στο πλάσμα, επομένως αυξάνει την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου για επίτευξη ισχυρής αντιϊκής δράσης κλινικά έναντι διαφόρων μεταλλαγμένων στελεχών του κορωνοϊού. (Owen DR, 2021)

Στις 22 Δεκεμβρίου 2021 ο FDA εξέδωσε άδεια χρήσης έκτακτης ανάγκης για το Nirmatrelvir/Ritonavir για τη θεραπεία της ήπιας έως μέτριας βαρύτητας νόσου του κορωνοϊού (COVID-19) σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 12 ετών και άνω, με βάρος τουλάχιστον 40 κιλών) που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εξέλιξης σε σοβαρό COVID-19, συμπεριλαμβανομένης της νοσηλείας ή του θανάτου. Η χορήγηση του φαρμάκου θα πρέπει να ξεκινά το συντομότερο δυνατό μετά τη διάγνωση του COVID-19 και εντός πέντε ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων. Το Nirmatrelvir/Ritonavir δεν είναι εγκεκριμένο για την πρόληψη πριν από έκθεση ή μετά την έκθεση στον ιό ή για την έναρξη θεραπείας σε άτομα που χρειάζονται νοσηλεία λόγω σοβαρής ή πολύ σοβαρής νόσου COVID-19. (Food Drug Administration, 2021)

Η συνιστώμενη δόση είναι 300 mg nirmatrelvir (δύο δισκία των 150 mg) με 100 mg ριτοναβίρης (ένα δισκίο 100 mg) όλα μαζί από το στόμα δύο φορές την ημέρα για 5 ημέρες.

Δεν συνιστάται επί του παρόντος προσαρμογή της δόσης για ηλικιωμένους ασθενείς.

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, η δόση του θα πρέπει να μειωθεί στα 150 mg/100 mg (1 δισκίο από το καθένα) δύο φορές την ημέρα για 5 ημέρες. Ο συνδυασμός δεν συνιστάται ακόμη για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή με νεφρική ανεπάρκεια, καθώς η κατάλληλη δόση δεν έχει ακόμη καθοριστεί.

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια (Child-Pugh Κατηγορία A) ή μέτρια (Child-Pugh Κατηγορία B) ηπατική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα φαρμακοκινητικής ή ασφάλειας σχετικά με τη χρήση του nirmatrelvir ή της ritonavir σε άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh Κατηγορία C), επομένως, ο συνδυασμός αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. (Food and Drug Administration , 2021)

Το Nirmatrelvir/Ritonavir παρουσιάζει πολλές αλληλεπιδράσεις φαρμάκου-φαρμάκου λόγω του φαρμακοκινητικού του προφίλ, επομένως αντενδείκνυται με φαρμακευτικά προϊόντα που εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από το CYP3A4 για κάθαρση και των οποίων οι αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα σχετίζονται με σοβαρές ή/και απειλητικές για τη ζωή αντιδράσεις. Μερικά παραδείγματα είναι η αμιωδαρόνη, η δρονεδρόνη, η φλεκαϊνίδη, η προπαφαιρόνη, η κινιδίνη, η αλφουζοσίνη, η ρανολαζίνη, η κολχικίνη, η κουετιαπίνη, η σιμβαστατίνη, η διαζεπάμη. Η συγχορήγηση με καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και φαινοτοΐνη αντενδείκνυται επίσης επειδή αυτά τα φάρμακα επάγουν το μεταβολισμό του nirmatrelvir με τη μεσολάβηση του CYP3A4 και έχουν ως αποτέλεσμα μειωμένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα και ίσως απώλεια ιολογικής απόκρισης και πιθανή αντίσταση. (Food and Drug Administration , 2021)

A4.18 Molnupiravir

Το Molnupiravir είναι το από του στόματος διαθέσιμο προφάρμακο του νουκλεοσιδικού αναλόγου N4-hydroxycytidine (NHC), το οποίο έχει ευρέως φάσματος δράση κατά RNA-ιών, συμπεριλαμβανομένων της γρίπης, του Έμπολα, του CoV,

του αναπνευστικού συγκυτιακού ιού και του ιού της εγκεφαλίτιδας των ίππων της Βενεζουέλας (VEEV).

Το NHC βρέθηκε να είναι ισχυρά αντικό με IC₅₀ 0,08 mM και IC₅₀ 0,024 mM έναντι του SARS-CoV-2 στα κύτταρα Calu-3 και στα επιθηλιακά κύτταρα του ανθρώπινου αεραγωγού, αντίστοιχα. Τόσο η προφυλακτική όσο και η θεραπευτική χορήγηση molnupiravir βελτίωσε την πνευμονική λειτουργία

και μείωσε τον τίτλο του ιού και την απώλεια σωματικού βάρους σε ποντίκια που είχαν μολυνθεί με SARS-Cov-2. (Şimşek-Yavuz S, 2021)

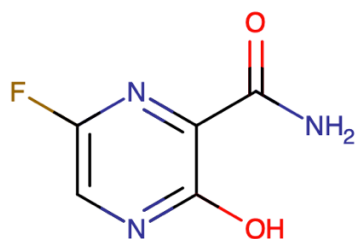
Το Molnupiravir στοχεύει την RNA-εξαρτώμενη RNA-Polymerase (RdRp) που χρησιμοποιείται από τον κοροναϊό για τη μεταγραφή και την αντιγραφή του γονιδιώματος του ιικού RNA. (Cannalire R) Ενώ η ρεμδεσιβίρη είναι ένα ανάλογο νουκλεοσιδίου που σταματά την RdRp και έτσι παρακάμπτει την αποδεικτική μέτρηση, το molnupiravir έχει έναν μοναδικό μηχανισμό δράσης αρκετά παρόμοιο με το favipiravir. Η επίδρασή του βρέθηκε να σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα πρόκλησης μεταλλάξεων στο RNA του ιού αλλά όχι στο κύτταρο ξενιστή. Η ευρέως φάσματος αντική δράση αυτού του φαρμάκου αποδίδεται στον μηχανισμό μεταλλαξογένεσης. (Singh, 2021) Το Molnupiravir είναι ένα προφάρμακο ισοπροπυλεστέρα, το οποίο διασπάται στο πλάσμα από τις εστεράσες του ξενιστή σε ένα ενεργό ανάλογο νουκλεοσιδίου β-D-N4-υδροξυκυτιδίνη (NHC) ή EIDD-1931. Αυτή η δραστηκή μορφή του φαρμάκου κατανέμεται σε διάφορους ιστούς και στη συνέχεια μετατρέπεται στο αντίστοιχο του 5'-τριφωσφορικό (τριφωσφορικό NHC ή MTP). Αυτό στη συνέχεια στοχεύει τη RdRp που κωδικοποιείται από ιούς και αναστέλλει ανταγωνιστικά τις τριφωσφορικές κυτιδίνες και ουριδίνες και ενσωματώνει αντ' αυτού το M. Το φάρμακο μπορεί να ανταγωνίζεται είτε την U είτε την C λόγω της ταυτομέρειας στο μόριο του. Έτσι η RdRp χρησιμοποιεί το τριφωσφορικό NHC ως υπόστρωμα αντί των τριφωσφορικών κυτιδίνης και ουριδίνης και στη συνέχεια μπορεί να ενσωματώσει είτε G είτε A απέναντι από το M λόγω της ταυτομέρειας του, και έτσι παρακάμπτεται η ορθή ανάγνωση με αποτέλεσμα τη σύνθεση ενός μεταλλαγμένου RNA. (Kabinger F., 2021) Συνεπώς, η μεταλλαξογένεση 2 σταδίων μπορεί να συνοψιστεί ως εξής: στο 1^ο βήμα, η RdRp συνθέτει μια αρνητική αλυσίδα γονιδιωματικού RNA (-gRNA) χρησιμοποιώντας τη θετική αλυσίδα γονιδιωματικού RNA ως πρότυπο, η οποία όμως θα περιλαμβάνει M αντί για U και C. Στο 2^ο βήμα: η +gRNA ή το υπο-γονιδιωματικό RNA σχηματίζεται έχοντας ως πρότυπο την αλυσίδα με το M. Το M στην -gRNA αλυσίδα θα προκαλέσει μεταλλάξεις στην +gRNA και αυτή η μεταλλαξογένεση είναι καταστροφική για τον ιό. (Sheahan T.P., 2020) (Singh, 2021) Αυτός ο μηχανισμός δράσης αντικών φαρμάκων ονομάζεται και error catastrophe. (Anderson JP, 2004;)

Στις 23 Δεκεμβρίου 2021 ο FDA εξέδωσε άδεια χρήσης έκτακτης ανάγκης (EUA) για το molnupiravir για τη θεραπεία της ήπιας έως μέτριας βαρύτητας νόσου του κορωνοϊού (COVID-19) σε ενήλικες με θετικά αποτελέσματα άμεσου τεστ ιού SARS-CoV-2 και οι οποίοι είναι διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εξέλιξης σε σοβαρό COVID-19, συμπεριλαμβανομένης της νοσηλείας ή του θανάτου, και για τους οποίους εναλλακτικές επιλογές θεραπείας για τον COVID-19 που έχουν εγκριθεί από τον FDA δεν είναι προσβάσιμες ή κλινικά κατάλληλες.

A4.19 Favipiravir

Ένα ενδιαφέρον καινούργιο φάρμακο που βρίσκεται υπό κλινικές δοκιμές για την αντιμετώπιση της COVID-19 είναι το favipiravir.

Το Favipiravir ανακαλύφθηκε μέσω διαλογής(screening) μιας χημικής βιβλιοθήκης για φάρμακα με αντι-ική δράση κατά του ιού της γρίπης από την Toyama Chemical Co., Ltd.. (Furuta Y K. T., 2017) Η χημική δομή του φαρμάκου φαίνεται στο Σχήμα 4, ενώ τα κύρια χαρακτηριστικά του συνοψίζονται στον Πίνακα 1.



Σχήμα 4. Χημική Δομή Favipiravir

Το Favipiravir, παλαιότερα γνωστό ως T-705, είναι ένα προφάρμακο του νουκλεοτιδίου πουρίνης favipiravir ribofuranosyl-5'-triphosphate. Ο δραστικός παράγοντας αναστέλλει την RNA πολυμεράση, σταματώντας την αντιγραφή του ιού. (Furuta Y K. T., 2017) Το 2014, εγκρίθηκε στην Ιαπωνία ως εφεδρική επιλογή για αντιμετώπιση λοιμώξεων από ανθεκτική γρίπη και έκτοτε έχει εγκριθεί σε πολλές χώρες και ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με ήπια έως μέτρια νόσο COVID-19. (Agrawal, 2020)

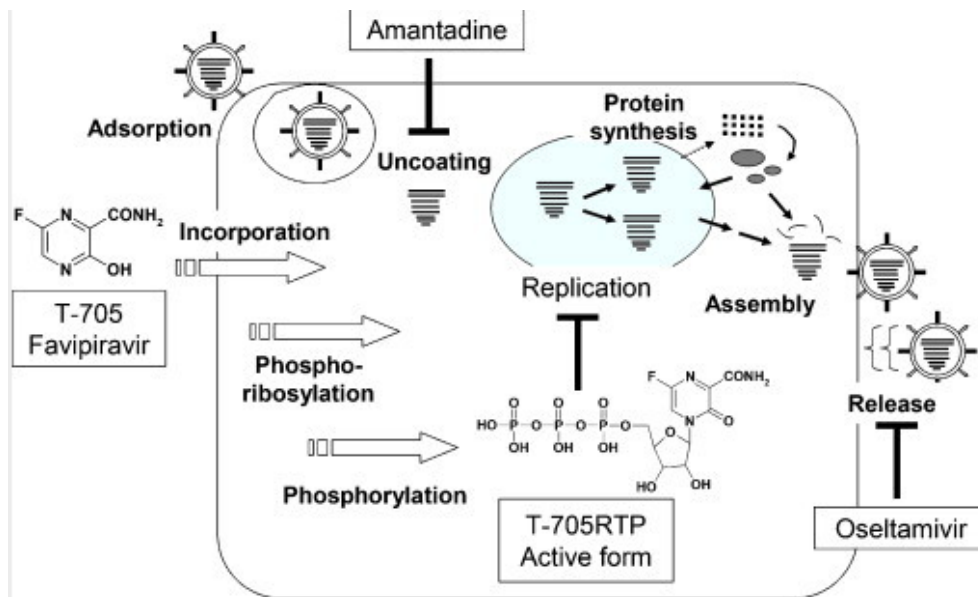
Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά και ιδιότητες του Favipiravir. Furuta, 2013, Caroline, 2014

Χημική Ονομασία	6-φθορο-3-οξο-3,4-δihυδροπυραζιν-2-καρβαμίδιο
Εναλλακτικές Ονομασίες	T-705, Fapilavir, Favilavir
Θεραπευτική Κατηγορία	Αντιϊκός παράγοντας
Φάσμα Δράσης	RNA Ιοί, συμπεριλαμβανομένων του Ιού του Δυτικού Νείλου, του ιού του κίτρινου πυρετού, εντεροϊών, πυρετού της κοιλάδας Rift κ.α.
Μηχανισμός Δράσης	Το Favipiravir-RTP συνδέεται και αναστέλλει την RNA-εξαρτώμενη RNA πολυμεράση, εμποδίζοντας τελικά την ιϊκή μεταγραφή και των πολλαπλασιασμό
Οδός Χορήγησης	Από του στόματος

Δοσολογία	<p>Προφυλακτικά (από τρέχουσες κλινικές δοκιμές): 1600mg από του στόματος δις ημερησίως την πρώτη ημέρα, ακολουθούμενη από 800mg δις ημερησίως για τις ημέρες 2-25</p> <p>Θεραπευτικά: 1800mg δις ημερησίως την πρώτη ημέρα, ακολουθούμενη από 800mg δις ημερησίως για έως 14 ημέρες σε ήπια έως μέτρια περιστατικά COVID-19</p>
Φαρμακοκινητική	<p>Χρόνος ημίσειας ζωής $t_{1/2}$: 2 – 5.5 h.</p> <p>Βιοδιαθεσιμότητα: 97,6%</p> <p>Μέση C_{max}: 51.5 $\mu\text{g/mL}$</p> <p>Φαινόμενος όγκος κατανομής: 15 – 20 L</p>
Φαρμακοδυναμική	<p>54% σύνδεση με πρωτεΐνες πλάσματος</p> <p>Λειτουργεί ως προφάρμακο που υφίσταται φωσφορύλιωση και ριβοσυλίωση ενδοκυτταρικά</p>
Συχνότερες Ανεπιθύμητες Ενέργειες	<p>Ήπια έως μέτριας έντασης διάρροια</p> <p>Αύξηση του ουρικού οξέος και των τρανσαμινασών στο αίμα</p> <p>Μείωση του αριθμού των ουδετερόφιλων</p>
Υπερδοσολογία	<p>Προκαλεί αλλά δεν περιορίζεται σε, μείωση σωματικού βάρους, έμετο, μειωμένη κινητική λειτουργία.</p>

A4.19.1 Μηχανισμός δράσης κατά του ιού της γρίπης

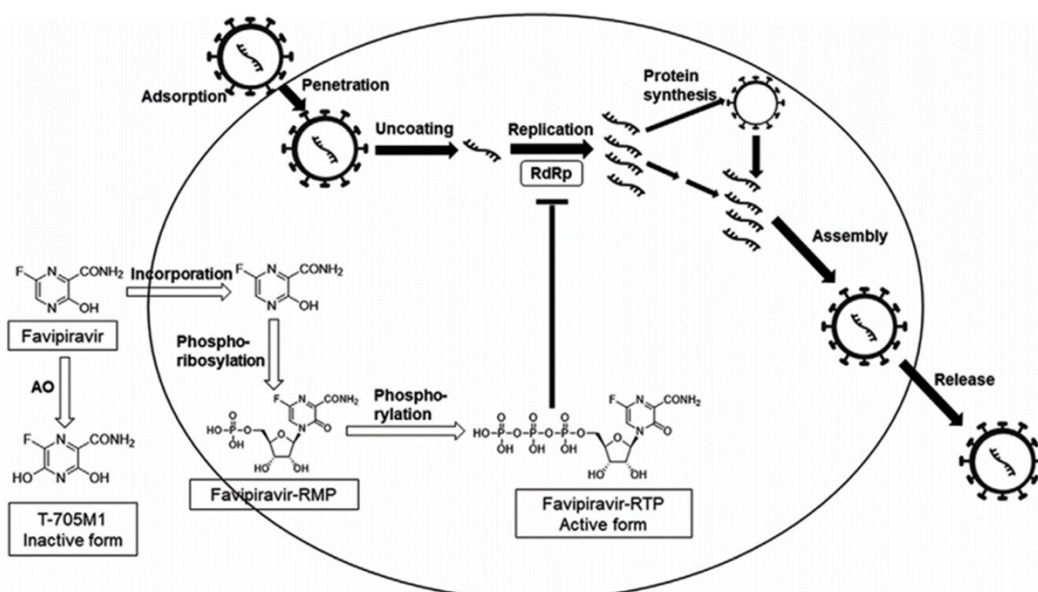
Αναστέλλει επιλεκτικά και ισχυρά την RNA-εξαρτώμενη RNA πολυμεράση (RdRP) της γρίπης και πολλών άλλων RNA ιών (Σχήμα 5). Οι RdRP δεν υπάρχουν στα ανθρώπινα κύτταρα και υπάρχουν μεταξύ των ιών RNA.



Σχήμα 5. Σχηματική απεικόνιση του μηχανισμού δράσης του Favipiravir κατά της γρίπης. Τροποποιημένο από τη μελέτη Furuta et al. 2009

Το favipiravir έχει βρεθεί ότι αναστέλλει όλους τους ορότυπους και τα στελέχη των ιών της γρίπης Α, Β και C έναντι των οποίων έχει δοκιμαστεί, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που είναι ανθεκτικά σε επί του παρόντος εγκεκριμένους αναστολείς νευραμινιδάσης. (Furuta Y K. T., 2017)

A4.19.2 Μηχανισμός δράσης κατά του ιού SARS-CoV-2:

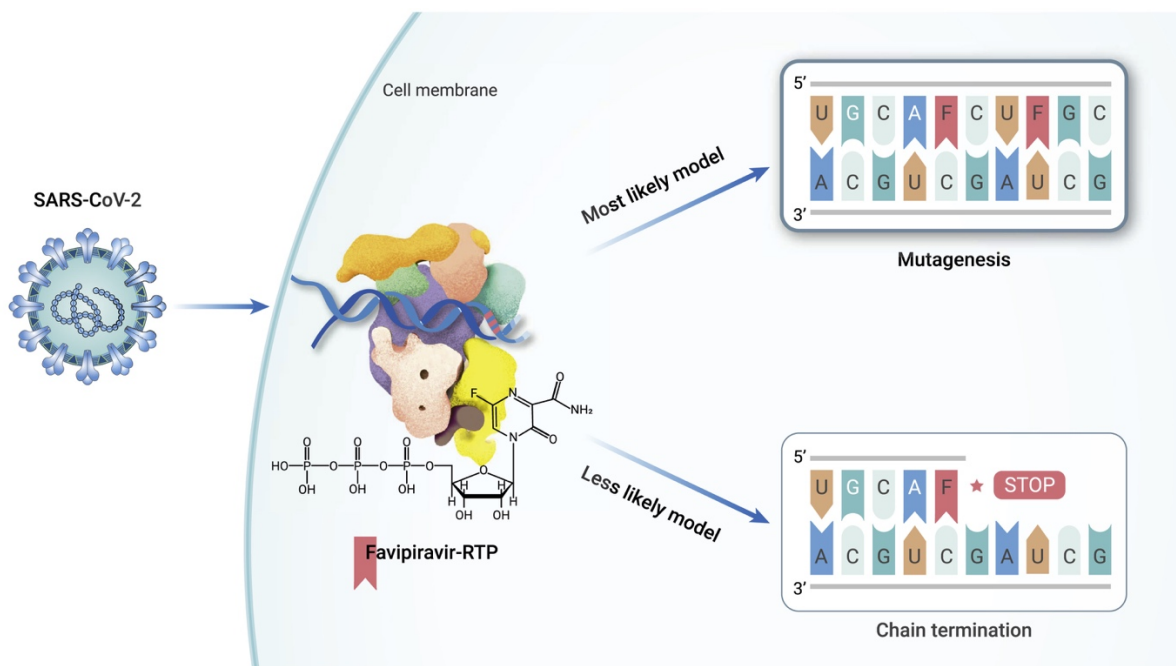


Σχήμα 6. Μηχανισμός δράσης Favipiravir για τον SARS-CoV-2. Τροποποιημένο από τη μελέτη (Joshi S, 2021)

Ο SARS-CoV-2 είναι ένας θετικού προσανατολισμού μονόκλωνος RNA ιός, ο οποίος έχει περίοδο επώασης έως και 14 ημέρες.

Το favipiravir (προφάρμακο) είναι ένα ανάλογο βάσης πουρίνης που μετατρέπεται σε δραστική ριβοφουρανοσυλ-5B-τριφωσφορική φαβιπιραβίρη (favipiravir-RTP) με ενδοκυτταρική φωσφοριβοζυλίωση, όπως φαίνεται στο Σχήμα 6. Είναι ένας εκλεκτικός και ισχυρός αναστολέας της RNA-εξαρτώμενης RNA πολυμεράσης (RdRp) των RNA ιών. Το Favipiravir ενσωματώνεται στο εκκολαπτόμενο ιικό RNA από την επιρρεπή σε σφάλματα ιική RdRp, οδηγώντας σε τερματισμό της αλυσίδας και ιική μεταλλαξιογένεση. (Baranovich T, 2013)

Νεότερες μελέτες που αφορούν τη δράση του φαρμάκου έναντι του SARS-CoV2- υποδεικνύουν ότι ο μηχανισμός δράσης του φαρμάκου είναι περίπλοκος και δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί. Οι δύο κύριες υποθέσεις της δράσης του favipiravir, όπως αυτές απεικονίζονται στο Σχήμα 7, είναι: (1) Το FTP σχηματίζεται ενδοκυτταρικά, δρα ως ανάλογο νουκλεοτιδίου για την προσομοίωση GTP/ATP και στη συνέχεια ενσωματώνεται στο RNA των εκκολαπτόμενων ιών, με αποτέλεσμα τον τερματισμό της σύνθεσης RNA. (2) Η ενσωμάτωση του FTP στο ιικό RNA επάγει πολλές μεταλλάξεις στο γονιδίωμα του ιού που οδηγούν σε απώλεια μολυσματικότητας ή στην παραγωγή μη βιώσιμων ισομάτων, αναστέλλοντας περαιτέρω την αντιγραφή και αναπαραγωγή του ιού. (Zhao, 2021)



Σχήμα 7. Μηχανισμός δράσης Favipiravir κατά του SARS-CoV-2. (Zhao, 2021)

In vitro, η 50% αποτελεσματική συγκέντρωση (EC50) της φαβιπιραβίρης έναντι του SARS-CoV-2 ήταν 61,88 $\mu\text{M/L}$ (9.4 $\mu\text{g/mL}$) σε Vero E6 κύτταρα (Wang M, 2020) και > 100 μM (15.7 $\mu\text{g/mL}$) σε άλλη in vitro μελέτη (Choy, 2020), υποδεικνύοντας ότι απαιτούνται υψηλότερες συγκεντρώσεις από

ότι αυτές που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία της γρίπης . Έτσι, το favipiravir έχει αυξημένες πιθανότητες για θεραπεία ασθενών με COVID-19. (Eloy P S. C., 2020)

A4.19.3 Ενδείξεις για το Favipiravir

1. Το favipiravir έχει ένδειξη στην Ιαπωνία μόνο για χορήγηση σε νέες ή επανεμφανιζόμενες επιδημίες γρίπης όπου τα υπόλοιπα φάρμακα έχουν φανεί αναποτελεσματικά ή μερικώς αποτελεσματικά.
2. Το favipiravir έχει ένδειξη στην Ινδία για τη θεραπεία της ήπιας-μέτριας βαρύτητας COVID-19 λοίμωξης.

A4.19.4 Δοσολογία:

A4.19.4.1 Για την γρίπη:

Στον Πίνακα 2 φαίνεται η συνήθης δόση βάση του spc του φαρμάκου είναι 1600 mg po x 2 την 1^η μέρα (δόση φόρτισης, Loading dose, LD) ακολουθούμενη από 600 mg x 2 για άλλες 4 μέρες (Δόση συντήρησης, maintenance dose, MD) (Pharmaceutical and Food Safety Bureau Ministry of Health, 2014) . Στον Πίνακα 3 φαίνεται συνοπτικά το υψηλότερο δοσολογικό σχήμα Favipiravir, που δοκιμάζεται σε κλινική μελέτη φάσης III κατά της γρίπης. (Wang, 2020)

Πίνακας 2. Εγκεκριμένο δοσολογικό σχήμα Favipiravir κατά της Γρίπης

Βασικό Δοσολογικό Σχήμα	
Day 1	Day 2-5
1600 mg / δύο φορές την ημέρα (BID)	600mg mg / δύο φορές την ημέρα (BID)

Πίνακας 3. Υψηλότερο δοσολογικό σχήμα σε κλινική μελέτη φάση III κατά της Γρίπης. Wang et al. 2020

Υψηλό δοσολογικό σχήμα	
Day 1	Day 2-10
1800 mg x 2	800 mg x 2

A4.19.4.2 Για τον ιό Ebola:

Πίνακας 4. Δοσολογικό σχήμα Favipiravir σε κλινική μελέτη κατά του EBOV (JIKI trial) Sissoko et al., 2016

Day 1	Day 2-9
2400mg -2400mg -1200 mg / 8 hr	1200 x 2 / 12 hr

Το δοκιμαζόμενο δοσολογικό σχήμα του Favipiravir για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό του Ebola στη μελέτη JIKI φαίνεται στον Πίνακα 4. Οι συγκεντρώσεις στόχοι υπολογίστηκαν με βάση in vitro πειράματα (99% ανασταλτική συγκέντρωση=29 µg/mL), προκλινικά δεδομένα σε μοντέλο ποντικού (150 mg/kg κάθε 12 ώρες οδήγησαν σε μέση συγκέντρωση 59 µg/mL), 54% δέσμευση με τις ανθρώπινες πρωτεΐνες πλάσματος και φαρμακοκινητικό μοντέλο που αξιολογήθηκε βάσει ΦΚ παραμέτρων που εκτιμήθηκαν σε υγιείς εθελοντές. (Mentré F, 2015)

Μια δόση φόρτισης 6.000 mg (2.400 mg, 2.400 mg και 1.200 mg q8h) την ημέρα 1, ακολουθούμενη από μια δόση συντήρησης 2.400 mg (1.200 mg q12h) την ημέρα 2 έως την ημέρα 9 ήταν καλά ανεκτή. Η ελάχιστη μέση συγκέντρωση σε σταθερή κατάσταση ήταν 46,1 µg/mL την ημέρα 2 (48 ώρες μετά την αρχική δόση) και έπεσε στα 25,9 µg/mL την ημέρα 4 (96 ώρες μετά την αρχική δόση). Και οι δύο συγκεντρώσεις ήταν σημαντικά χαμηλότερες από τις προβλεπόμενες συγκεντρώσεις στόχους των 54,3 και 64,4 µg/mL, αντίστοιχα. (Nguyen, 2017)

Ωστόσο, μια αναδρομική μελέτη σύμφωνα με τη μελέτη JIKI, αποκάλυψε μια τάση προς βελτιωμένη επιβίωση σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φαβιπιραβίρη για τη θεραπεία του Έμπολα. Όμως, η επίδραση της θεραπείας δεν ήταν στατιστικά σημαντική, εκτός από την επίδρασή της στον χρόνο επιβίωσης. (Kerber, 2019)

A4.19.4.3 Για την COVID-19:

Η βέλτιστη δόση φαβιπιραβίρης για τη θεραπεία του SARS-CoV-2 και το θεραπευτικό εύρος δεν έχουν ακόμη καθοριστεί.

Σε ένα μοντέλο μόλυνσης χάμστερ από SARS-CoV-2, ενώ η χαμηλή δόση φαβιπιραβίρης δεν οδήγησε σε μείωση των επιπέδων του ιού, οι υψηλές δόσεις μείωσαν σημαντικά τους τίτλους μολυσματικού ιού στους πνεύμονες, βελτίωσαν σημαντικά την ιστοπαθολογία των πνευμόνων και μείωσαν τη μετάδοση του ιού με άμεση επαφή. Σε αυτή τη μελέτη, η μείωση των τίτλων μολυσματικού ιού ήταν μεγαλύτερη από τη μείωση των αντιγράφων ιικού RNA. Αυτή η απόκλιση αποδείχθηκε ότι οφείλεται στη μεταλλαξιογόνο δράση του favipiravir, καθώς ο μέσος αριθμός μεταλλάξεων στο ιικό RNA αυξήθηκε

περισσότερο από τρεις φορές κατά τη θεραπεία με favirivir. (Δηλαδή ενώ ο ιός αντιγραφόταν δεν μπορούσε να μολύνει άλλα κύτταρα λόγω μεταλλάξεων που είχε πάθει). (Karpein SJF, 2020)

Σε μια άλλη μελέτη με χάμστερ, υψηλές δόσεις φαβιπιραβίρης βρέθηκαν να σχετίζονται με αντική δράση κατά της λοίμωξης SARS-CoV-2 και η καλύτερη αντική αποτελεσματικότητα παρατηρήθηκε χρησιμοποιώντας μια προληπτική στρατηγική, υποδηλώνοντας ότι η φαβιπιραβίρη θα μπορούσε να είναι πιο κατάλληλη για προφυλακτική χρήση. Όταν η θεραπεία ξεκινά πριν ή ταυτόχρονα με τη λοίμωξη, η φαβιπιραβίρη έχει ισχυρή δράση, οδηγώντας σε μείωση των λοιμωδών τίτλων στους πνεύμονες και κλινική βελτίωση. Η διείσδυση του favirivir στους πνεύμονες των χάμστερ έχει αποδειχθεί επαρκής, με αναλογία του φαρμάκου σε πνεύμονα/πλάσμα 35 έως 44% μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις. Ωστόσο, δεν είναι γνωστό εάν η διείσδυση στους πνεύμονες στον άνθρωπο είναι παρόμοια με αυτή των χάμστερ (Driouich JS, 2021;)

Όπως έχει ήδη αναφερθεί παραπάνω σε in vitro μελέτες έχουν προταθεί διάφορες EC₅₀:

- 9.4 µg/mL από τους (Wang M, 2020) et al.
- >15.7 µg/mL από τους (Choy, 2020) et al.

Η αποτελεσματική συγκέντρωση του favirivir στον ορό για τη θεραπεία της COVID-19 αναμένεται να είναι υψηλότερη από αυτές τις τιμές, αν και δεν υπάρχουν μέχρι τώρα δημοσιεύσεις με συγκεντρώσεις που να έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικές στη θεραπεία του SARS-CoV-2 σε ανθρώπους. Με βάση ότι η πρωτεϊνική σύνδεση στο πλάσμα είναι 54%, η συνολική συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα πρέπει να είναι >20 µg/mL για να επιτευχθεί η τιμή EC₅₀ (9,4 µg/mL) για το ελεύθερο φάρμακο. (Gülhan R, 2022) Τα αποτελέσματά της μελέτης των Gülhan R. et al. αποκάλυψαν ότι μετά από 3 ημέρες, το 52% των ασθενών που χορηγήθηκε δοσολογικό σχήμα 1600mg BID την πρώτη μέρα και 600mg BID τις επόμενες μέρες, δεν είχε λάβει επαρκή δόση φαρμάκου για την παραγωγή συγκέντρωσης στον ορό πάνω από 20 µg/mL σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα οι συγγραφείς πρότειναν εξατομίκευση της δόσης και TDM (Therapeutic Drug Monitoring) στους ασθενείς, ώστε να επιτευχθούν οι EC₅₀.

Οι Eloy, Solas et.al υποστηρίζουν ότι η EC₅₀ για τον SARS-CoV-2 είναι τουλάχιστον ίση με αυτή για τον Ebola και πιθανώς ίση με 40–80 µg/mL. Συνεπώς δοσολογικό σχήμα μικρότερο από αυτό που χρησιμοποιήθηκε στην JIKI trial δεν αναμένουν ότι θα προσφέρει θεραπευτικά αποτελέσματα.

Προσομοιώσεις χρησιμοποιώντας ένα ΦΚ μοντέλο που αντιπροσωπεύει τη μη γραμμική φαρμακοκινητική της φαβιπιραβίρης υποδηλώνουν ότι μια δόση φόρτωσης 2.400 mg b.i.d. τη D0, ακολουθούμενη από δόση συντήρησης 1.600 mg b.i.d. για 9 ημέρες θα πρέπει να επιτύχουν ελάχιστες συγκεντρώσεις κοντά στα 70 µg/mL και μπορεί να είναι πιο αποτελεσματικές φαρμακολογικά. (Eloy P S. C., 2020) Συνιστάται προσοχή και στενή παρακολούθηση των συγκεντρώσεων του φαρμάκου,

ειδικά για τον ενεργό μεταβολίτη favipiravir-RTP και των κλινικά σχετικών ανεπιθύμητων ενεργειών όταν το favipiravir χρησιμοποιείται σε υψηλότερη δόση. (Du, 2020)

Μια δόση favipiravir 1.800 mg δύο φορές την πρώτη ημέρα, ακολουθούμενη από 800 mg από το στόμα δύο φορές την ημέρα επιτυγχάνει συγκέντρωση στο πλάσμα περίπου 60μg/mL και πάνω σε υγιή άτομα. (Doi Y, 2020) Ωστόσο, έχει αναφερθεί ότι οι C_{trough} σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με COVID-19 είναι κατώτερες από αυτές σε υγιή άτομα και δεν φτάνουν τις τιμές EC50 που απαιτούνται in vitro για τον SARS-CoV-2. (Eloy P S. C., 2020) (Irie K, 2020)

Στην Ινδία όπου έχει εγκριθεί το favipiravir, η συνιστώμενη δοσολογία για ασθενείς με ήπια έως μέτρια νόσο COVID-19 είναι η εξής:

- Ημέρα 1: 1.800 mg, δύο φορές την ημέρα
- Ημέρα 2 και μετά: 800 mg, δύο φορές την ημέρα, έως και 14 ημέρες
- Η χορήγηση θα πρέπει να ξεκινήσει αμέσως μετά από υποψία ή εργαστηριακή επιβεβαίωση λοίμωξης από SARS CoV-2 σε ενήλικες με ήπια έως μέτρια νόσο.

Χρήση σε ηλικιωμένους: Επειδή οι ηλικιωμένοι έχουν συχνά μειωμένη φυσιολογική λειτουργία, το favipiravir θα πρέπει να τους χορηγείται με προσοχή παρακολουθώντας τη γενική τους κατάσταση

Χρήση σε παιδιά: Το Favipiravir δεν έχει πάρει έγκριση σε παιδιά (ciplamed, 2020)

Το υπουργείο υγείας της Ρωσίας προτείνει ένα δοσολογικό σχήμα ανάλογα το βάρος του ασθενή:

- < 75 kg, D1:1600mg BID, D2-10: 600 mg BID
- 75 kg - 90 kg, D1:2000mg BID, D2-10: 600 mg BID
- > 90 kg, D1:2400 mg BID, D2-10: 1000 mg BID (A.A. Ivashchenko, 2021)

Οι Pertinez et al., 2021 χρησιμοποίησαν τα διαθέσιμα δεδομένα για την προσομοίωση της ενδοκυτταρικής φαρμακοκινητικής του ενεργού μεταβολίτη favipiravir [favipiravir ribofuranosyl-5'-triphosphate (FAVI-RTP)]. Η μελέτη έδειξε ότι παρά την ταχεία κάθαρση του μητρικού φαρμάκου από το πλάσμα, επαρκής ενδοκυττάρια συγκέντρωση του FAVI-RTP μπορεί να διατηρηθεί σε όλο το διάστημα χορήγησης του φαρμάκου λόγω της μεγάλης ενδοκυττάριας ημίσειας ζωής του. (Pertinez H, 2021)

Τέλος σημαντικό ρόλο παίζει και η χρήση δόσης φόρτισης στο δοσολογικό σχήμα, κάτι που χρησιμοποιείται ως στρατηγική ήδη σχεδόν σε όλα τα προτεινόμενα και δοκιμαζόμενα δοσολογικά

σχήματα του faviriravir ανεξαρτήτου ιού. Γενικά, δεδομένου ότι το χρονικό παράθυρο θεραπευτικής παρέμβασης είναι μικρό, είναι υψίστης σημασίας να υπολογιστούν αντιικά δοσολογικά σχήματα που να επιτυγχάνουν υψηλές θεραπευτικές συγκεντρώσεις στο σημείο δράσης τους όσο το δυνατόν γρηγορότερα. Αυτό έχει ωθήσει πολλά αντιικά φάρμακα έναντι παθογόνων του αναπνευστικού να χορηγούνται με δόσεις φόρτισης. Μια δόση φόρτισης μπορεί να επιτύχει θεραπευτικές συγκεντρώσεις πολύ πιο γρήγορα, αυξάνοντας την πιθανότητα επιτυχούς θεραπείας. (Patrick F. Smith, 2020)

A4.19.5 Προφυλάξεις βάση του sprc του φαρμάκου:

1. Πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα, ιστορικό ουρικής αρθρίτιδας ή υπερουριχαιμία καθότι προκαλεί αύξηση του ουρικού οξέος στο αίμα.
2. Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες που να αποδεικνύουν την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του faviriravir στις εγκεκριμένες δόσεις που αναφέρθηκαν από πάνω. Οι δόσεις πήραν έγκριση βάση placebo-controlled φάσης I/III κλινικής μελέτης σε ασθενείς με λοίμωξη από influenza virus και από φαρμακοκινητικές μελέτες στην Ιαπωνία και άλλες χώρες.
3. Αν και η συσχέτιση δεν έχει αποδειχτεί, έχουν αναφερθεί ψυχονευρωτικά συμπτώματα όπως αλλαγές στην συμπεριφορά μετά από την χορήγηση του φαρμάκου. Εξαιτίας αυτού το φάρμακο πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε παιδιά και ανηλίκους.

A4.19.6 Αντενδείξεις βάση του sprc του φαρμάκου:

1. Το φάρμακο έχει αντένδειξη σε εγκύους ή σε γυναίκες με υποψία εγκυμοσύνης, γιατί έχει φανεί ότι προκαλεί θάνατο στο έμβρυο και τερατογένεση στα ζώα. Οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας δεν θα πρέπει να αρχίσουν θεραπεία με το φάρμακο μέχρι να αποκλεισθεί η εγκυμοσύνη. Η εγκυμοσύνη πρέπει να αποφευχθεί αν ένας από τους δύο συντρόφους λαμβάνει faviriravir.
2. Το φάρμακο περνά στο μητρικό γάλα, άρα ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται όταν η μητέρα λαμβάνει faviriravir
3. Σε ασθενείς με ιστορικό αλλεργίας σε κάποιο από τα συστατικά του σκευάσματος.

A4.19.7 Ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου:

Βάση κλινικής μελέτης φάσης III σε 501 άτομα με δόσεις όμως μικρότερες από τις προτεινόμενες βάση sprc, έχουν παρατηρηθεί οι εξής ανεπιθύμητες ενέργειες που φαίνονται στον Πίνακα 5 :

Πίνακας 5. Ανεπιθύμητες ενέργειες Favipiravir

	≥1%	0,5-<1%	<0,5%
Υπερευαισθησίας		εξάνθημα	Έκζεμα- κνησμός
Ηπατικές	AST (1,8%), ALT(1,8%), γ-GT (1,6%) αυξημένα		Αύξηση ALP Αύξηση χολερυθρίνης
Γαστρεντερικές	Διάρροια(4,79%)	Ναυτία, εμετός , κοιλιακό άλγος	Κοιλιακή δυσφορία, Δωδεκαδακτυλικό έλκος, αιματοχεσία, γαστρίτιδα
Αιματολογικές	Μείωση ουδετερόφιλων, μείωση λευκών		Αύξηση λευκών, μονοπύρηνων Μείωση δικτυοερυθροκυττάρων
Μεταβολικές διαταραχές	Αύξηση ουρικού οξέος στο αίμα (4,79%) Αύξηση τριγλυκεριδίων	γλυκοζουρία	Μείωση Καλίου στο αίμα
αναπνευστικές			Άσθμα, στοματοφαρυγγικός πόνος, ρινίτιδα, ρινοφαρυγγίτιδα
Άλλες			Αύξηση CPK, πολύποδας αμυγδαλών, χρωματισμός, δυσγευσία, μελανιές, θόλωση όρασης, πόνος οφθαλμών, ίλιγγος,

			υπερκοιλιακές εκτακτοσυστολές
--	--	--	----------------------------------

(Avigan, 2014)

A4.19.8 Αλληλεπιδράσεις που αναφέρονται στο sprc:

Το favipiravir δεν μεταβολίζεται από το CYP450, αλλά κυρίως από την αλδεϋδική οξειδάση (ΑΟ) και μερικώς από την οξειδάση της ξανθίνης (ΧΟ). Το φάρμακο αναστέλλει την ΑΟ και το CYP2C8, αλλά δεν επάγει το CYP. Στον Πίνακα 6 αναφέρονται επιγραμματικά οι αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα, όπως αυτές αναγράφονται στο sprc του Favipiravir.

Πίνακας 6. Αλληλεπιδράσεις του Favipiravir με άλλα φάρμακα

Φάρμακα	Σημεία, συμπτώματα, θεραπεία	Μηχανισμός και παράγοντες κινδύνου
pyrazinamide	Αύξηση ουρικού οξέος στο αίμα. Όταν χορηγήθηκαν pyrazinamide 1,5 g OD και favipiravir 1200mg/400mg BID, το ουρικό οξύ στο αίμα αυξήθηκε από 11mg/dL (μόνο pyrazinamide) σε 13.9 mg/dL.	Αυξάνεται η επαναρρόφηση του ουρικού οξέος από τα νεφρικά σωληνάκια.
repaglinide	Αύξηση συγκέντρωσης ρεπαγλινίδης στο αίμα. → αύξηση κινδύνου για ΑΕ	Λόγω αναστολής του CYP2C8
theophylline	Αύξηση επιπέδων favipiravir στο αίμα → αύξηση κινδύνου για ΑΕ	Λόγω αλληλεπίδρασης με την ΧΟ
Famciclovir sulindac	Μείωση αποτελεσματικότητας αυτών των φαρμάκων	Η αναστολή της ΑΟ μειώνει την μετατροπή αυτών των φαρμάκων στη δραστική τους μορφή.

A.4.19.9 Φαρμακοκινητική

Το FPV έχει πολύπλοκη, μη γραμμική, εξαρτώμενη από το χρόνο, τη δόση και το βάρος φαρμακοκινητική. Οι βασικές φαρμακοκινητικές παράμετροι του φαρμάκου αναφέρονται συνοπτικά στον Πίνακα 7. Η φαρμακοκινητική μη γραμμικότητα επιβεβαιώθηκε σε σκύλους και πιθήκους. (Pharmaceutical and Food Safety Bureau Ministry of Health, 2014) (cdc, 2014) (Madelain, et al., 2016) Οι περισσότερες μελέτες έχουν τεκμηριώσει ότι η έκθεση στο favirivir μειώνεται με την πάροδο του χρόνου, καθιστώντας τη δημιουργία δοσολογικού σχήματος πρόκληση. (Ison, 2021) (Gülhan R, 2022)

Δεν είναι ακόμα ξεκάθαρο αν οι μειούμενες συγκεντρώσεις σε ασθενείς που λαμβάνουν σταθερά δοσολογικά σχήματα είναι αποτέλεσμα ενός περίπλοκου μηχανισμού ενζυμικής αναστολής/επαγωγής ή/και ύπαρξης «τρίτου χώρου» σε ιστούς ή εντός των μονοπύρηνων στο περιφερικό αίμα. (Ison, 2021) (Du YX, 2020)

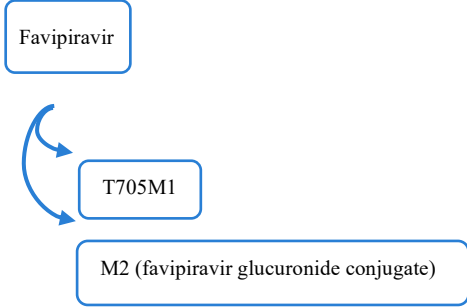
Το Favirivir αποτελεί προφάρμακο (T-705) που απαιτεί φωσφορυλίωση στη δραστική του μορφή (705-RTP) στους ιστούς και το μητρικό προφάρμακο μεταβολίζεται προς έναν ανενεργό μεταβολίτη (T-705M1) μέσω της οξειδάσης της αλδεΐδης. (Pharmaceutical and Food Safety Bureau Ministry of Health, 2014)

Έχει εξαιρετική βιοδιαθεσιμότητα (~97%), δέσμευση πρωτεϊνών 54% και χαμηλό Vd (10–20 L). Το Favirivir έχει σύντομο χρόνο ημιζωής (2–6 ώρες) που οδηγεί σε ταχεία νεφρική αποβολή στην υδροξυλωμένη μορφή. Η αποβολή μεσολαβείται από την οξειδάση της αλδεΐδης και λιγότερο από την οξειδάση της ξανθίνης. Δεν μεταβολίζεται από το σύστημα του κυτοχρώματος P450, αλλά αναστέλλει ένα από τα συστατικά του (CYP2C8). Επομένως, πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή όταν συγχρηγείται με φάρμακα που μεταβολίζονται από το σύστημα CYP2C8 (Agrawal, 2020) (Πίνακας 7)

Τόσο ο T_{max} όσο και ο χρόνος ημιζωής αυξάνονται μετά από πολλαπλές δόσεις. Το Favirivir εμφανίζει τόσο δόσοεξαρτώμενη όσο και χρονοεξαρτώμενη φαρμακοκινητική. Μπορεί να αυξάνει τη συγκέντρωσή του με δόσοεξαρτώμενη και χρονικά εξαρτώμενη αυτο-αναστολή της οξειδάσης της αλδεΐδης. Η αυτο-αναστολή του μεταβολισμού και ο σχηματισμός ανενεργού μεταβολίτη φαβιπιραβίρης στο ήπαρ μετά από συνεχή χρήση μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της αναλογίας φαβιπιραβίρης/αδρανούς μεταβολίτη στην κυκλοφορία και έτσι να διευκολύνει την πρόσληψη και την ενεργοποίηση του favirivir-RTP στους ιστούς. *Μια μείωση στις κατώτερες συγκεντρώσεις του favirivir δεν σημαίνει μειωμένη έκθεση του ενεργού μεταβολίτη favirivir-RTP στους ιστούς.* (Du, 2020)

Πίνακας 7. Φαρμακοκινητική του Favipiravir

<p>Απορρόφηση</p>	<p>Η βιοδιαθεσιμότητα του favipiravir φτάνει περίπου στο 97.6%. Η μέση C_{max} του προτεινόμενου δοσολογικού σχήματος του favipiravir είναι 51.5 µg/mL.</p> <p>Έρευνες που συγκρίνουν τα φαρμακοκινητικά αποτελέσματα των πολλαπλών δόσεων του favipiravir ανάμεσα σε υγιείς Αμερικανούς και Ιάπωνες εθελοντές φαίνονται παρακάτω :</p> <p>Ιάπωνες , 1^η δόση : C_{max} = 36.24 µg/mL , T_{max} = 0.5 h , AUC = 91.40 µg*h/mL</p> <p>Αμερικανοί , 1^η δόση: C_{max} = 22.01 µg/mL , T_{max} = 0.5 h , AUC = 44.11 µg*h/mL</p> <p>Ιάπωνες , τελευταία δόση: C_{max} = 36.23 µg/mL , T_{max} = 0.5 h , AUC = 215.05 µg*h/mL</p> <p>Αμερικανοί , τελευταία δόση: C_{max} = 23.94 µg/mL, t_{max} = 0.6 h , AUC = 73.27 µg*h/mL</p> <p>Όταν το favipiravir χορηγήθηκε ως εφάπαξ δόση των 400 mg μαζί με φαγητό, η C_{max} μειώθηκε. Φάνηκε ότι , όταν το favipiravir χορηγήθηκε σε μεγαλύτερες ή σε πολλαπλές δόσεις, σημειώθηκαν, μη αναστρέψιμη αναστολή της ΑΟ (aldehyde oxidase) και μείωση της επίδρασης του φαγητού στη C_{max}.</p>
<p>Όγκος κατανομής</p>	<p>Ο φαινόμενος όγκος κατανομής του favipiravir είναι 15-20 L.</p>
<p>Πρωτεϊνική σύνδεση</p>	<p>Το favipiravir συνδέεται 54% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Από αυτό το κλάσμα, το 65% είναι συνδεδεμένο με την αλβουμίνη και το 6.5% είναι συνδεδεμένο με την α1-acid glycoprotein.</p>
<p>Μεταβολισμός</p>	<p>Το favipiravir μεταβολίζεται εκτενώς με τους μεταβολίτες του να απεκκρίνονται κυρίως στα ούρα.</p>

	<p>Το φάρμακο υπόκειται σε υδροξυλίωση κατά κύριο λόγο από την aldehyde oxidase και σε μικρότερο ποσοστό από την xanthine oxidase προς τον ανενεργό μεταβολίτη T705M1.</p>  <pre> graph TD Favipiravir --> T705M1 T705M1 --> M2["M2 (favipiravir glucuronide conjugate)"] </pre>
Οδός απομάκρυνσης	Οι μεταβολίτες του favipiravir απομακρύνονται κυρίως νεφρικά.
Χρόνος ημιζωής	Ο χρόνος ημιζωής του favipiravir κυμαίνεται από 2 έως 5.5 ώρες.
Κάθαρση	<p>Το προτεινόμενο δοσολογικό σχήμα του favipiravir είναι το ακόλουθο:</p> <p>Μέρα 1^η : 1600 mg 2 φορές την ημέρα.</p> <p>Μέρα 2^η-5^η : 600 mg 2 φορές την ημέρα.</p> <p>Η αναφερόμενη CL/F για το favipiravir για την δόση 1600 mg μία φορά την ημέρα είναι 2.98 L/h ± 0.30 και οι CL/F τιμές για την δόση 600 mg 2 φορές την ημέρα τις ημέρες 1-2 και 1 φορά την ημέρα τις ημέρες 3-7 ήταν 6.72 L/h ± 1.68 την μέρα 1^η , και 2.89 L/h ± 0.91 την μέρα 7^η .</p>

A.4.19.9.1 Βιοδιαθεσιμότητα

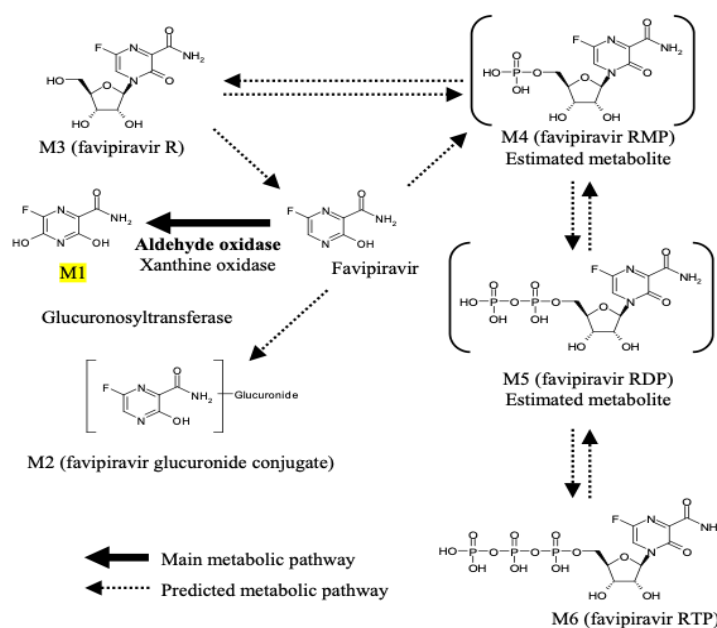
Μία εφάπαξ δόση από του στόματος ή μία εφάπαξ δόση ενδοφλέβια των 8 mg/kg του favipiravir χορηγήθηκε σε θηλυκά ποντίκια. Οι συγκεντρώσεις του favipiravir και του favipiravir hydroxide (M1) στο πλάσμα σε σχέση με το χρόνο άλλαξαν παρόμοια τόσο κατά την από του στόματος όσο και από την ενδοφλέβια χορήγηση. Η περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκεντρώσεως-χρόνου (AUC) από χρόνο 0 έως άπειρο ήταν 37.3 μg*h/mL στα ποντίκια που έλαβαν εκ του στόματος θεραπεία και 38.3 μg*h/mL στα ποντίκια που έλαβαν ενδοφλέβια θεραπεία. Συνεπάγεται ότι η βιοδιαθεσιμότητα ήταν 97.6%

A.4.19.9.2 Πρωτεϊνική σύνδεση

Τα ποσοστά πρωτεϊνικής σύνδεσης του ^{14}C -επισημασμένου του favipiravir στις συγκεντρώσεις που ελέγχθηκαν (0.3-30 $\mu\text{g/mL}$) ήταν 53.4% με 54.4% στο ανθρώπινο πλάσμα. Τα ποσοστά σύνδεσης του favipiravir στην ανθρώπινη αλβουμίνη και την $\alpha 1$ -acid glycoprotein 65% και 6.5% αντίστοιχα, υποδεικνύοντας ότι το favipiravir συνδέεται κατά κύριο λόγο με την αλβουμίνη.

A.4.19.9.3 Μεταβολισμός

Οι μεταβολίτες της φαβιπιραβίρης ερευνήθηκαν στο πλάσμα, στα ούρα, στη χολή, στα κόπρανα, στους ιστούς και τους πνεύμονες πειραματοζώων (αρουραίων, πιθήκων, ποντικών) που έλαβαν μία από του στόματος εφάπαξ δόση φαβιπιραβίρης με ^{14}C -επισημασμένο. Από τα αποτελέσματα αυτής της έρευνας σχεδιάστηκε το προβλεπόμενο μεταβολικό μονοπάτι της φαβιπιραβίρης που φαίνεται στο παρακάτω Σχήμα 8:



Predicted metabolic pathway

R: Ribosyl, RMP: Ribosyl monophosphate, RDP: Ribosyl diphosphate, RTP: Ribosyl triphosphate

Σχήμα 8. Σχηματική απεικόνιση μεταβολικών μονοπατιών του Favipiravir

In vitro μελέτη μεταβολισμού σε μικροσωμάτια (microsomes) ανθρώπινου ήπατος: Δεν παρατηρήθηκε μεταβολισμός της φαβιπιραβίρης εξαρτώμενης από το NADPH ή εξαρτώμενης του χρόνου.

In vitro μελέτη μεταβολισμού σε ανθρώπινα ηπατικά κυττοσώλια: Το M1 σχηματίστηκε τόσο παρουσία, όσο και απουσία NADPH. Η ποσότητα του M1 αυξήθηκε παρουσία του συστήματος παραγωγής NADPH, δείχνοντας ότι η φαβιπιραβίρη μεταβολίζεται σε M1 κυρίως από ένζυμα ανεξάρτητα από το NADPH και εν μέρει από ένζυμα που εξαρτώνται από το NADPH στο ανθρώπινο ηπατικό κυττοσώλιο. Η μεναδιόνη και η ισοβανιλίνη (αναστολείς της οξειδάσης της αλδεϋδης) και η αλλοπουρινόλη (αναστολέας της οξειδάσης της ξανθίνης) ανέστειλαν το σχηματισμό του M1 με τρόπο εξαρτώμενο από τη συγκέντρωση. Ο σχηματισμός του M1 συσχετίζεται σημαντικά με τη ενεργότητα της ΑΟ, δείχνοντας ότι η φαβιπιραβίρη μεταβολίζεται σε M1 κυρίως από τη ΑΟ. Από την άλλη πλευρά, δεν υπήρχε συσχέτιση του σχηματισμού M1 με τη ενεργότητα της ΧΟ.

In vitro μελέτη μεταβολισμού σε μονοπύρρηνα κύτταρα περιφερικού αίματος: Το favipiravir RTP σχηματίζεται στα PBMC με τρόπο που εξαρτάται από τη συγκέντρωση και το χρόνο. Το t1/2 του favipiravir RTP ήταν 2,05 ώρες.

Διαφορές ανάλογα το φύλο: δεν παρατηρήθηκε διαφορά ανάλογα με το φύλο μετά από 1 δόση (600 mg ή 400 mg).

Πληθυσμιακές διαφορές: Από μελέτες σε ασθενείς με οξεία μη-επιπλεγμένη γρίπη φάνηκε ότι χρειάζονται μεγαλύτερες δόσεις φόρτισης (loading dose), ώστε να διατηρηθούν θεραπευτικά επίπεδα σε ασθενείς εκτός Ιαπωνίας. Αυτό πιθανώς εξηγείται λόγω φαρμακογονιδιοματικής διαφοράς στην κάθαρση του φαρμάκου ανάμεσα σε διαφορετικούς πληθυσμούς. Είναι γνωστό ότι οι Ιάπωνες εκφράζουν σε μικρότερο βαθμό την aldehyde oxidase. (Du YX, 2020)

A.4.19.4 Φαρμακοκινητικές παράμετροι από κλινικές μελέτες σε ανθρώπους

Στον Πίνακα 8 σημειώνονται οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του Favipiravir, που υπολογίστηκαν από κλινικές μελέτες σε υγιείς ανθρώπους κατά τη διαδικασία αδειοδότησης του φαρμάκου.

Πίνακας 8. Περιληπτικός πίνακας φαρμακοκινητικών παραμέτρων του Favipiravir από κλινικές μελέτες σε ανθρώπους

	Jh ¹ 800mg x1	Jh ¹ 1600mg x1	Jh ¹ 400mg x3 (on 8 th day)	Jh ¹ (1800mg d1, 1200mg (d2-6) 600mg (d7) on 7 th day	Jh ¹ (1600mg d1, 600mg x2 d2-5, 600mg x1 d6) on 6 th day	Ush ² 600 mg x2 (d1-2) 600mg x1 (D3- 5) on 5 th day
C _{max}	33.35(22.6)	78.61(26.5)	43.83(35.5)	61.49(14)	64.69	23.94 (22.9)
T _{max}	0.9(0.5,1)	0.6(0.5,0.75)	0.6(0.5,0.75)	1.0(0.75,1.5)	1.5	0.6
AUC	113.15(26.6)	538.42 (9.7)	460.49(74.3)	805.28(24)	558.98(31.2)	73.27

t _{1/2}	2.2 +- 0.3	3.9 +- 0.3	5.2 +- 1.8	4.8+-0.8	5.6+-2.3	1.9+-0.5
CL/F	7.31 +- 2.17	2.98 +-0.3	1.1+- 0.6	0.77+0.23	-	8.73+-3.41
Vd/F	22.45 +- 3.0	16.73 +-1.55	0.95+-0.34	5.18+-0.96	-	22.55+-4.72
MRT	3.5 +- 0.7	7 +- 0.7	6.38+-1.33	-	-	3.0+-0.7

1. Jh: Japanese healthy subjects

2. Ush: American healthy subjects

A.4.19.9.5 Μελέτες Πληθυσμιακής Φαρμακοκινητικής στην βιβλιογραφία

Στον Πίνακα 9 αναγράφονται συνοπτικά οι φαρμακοκινητικές παράμετροι που υπολογίστηκαν σε μελέτες πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής.

Πίνακας 9. Πληθυσμιακή Φαρμακοκινητική του Favipiravir βάση μελετών από την βιβλιογραφία

Κλινική Μελέτη	(Kei Irie, 2021)	(Wang, 2020)
Πληθυσμός ασθενών	Ενήλικες με COVID-19	Ασθενείς με γρίπη σε κρίσιμη κατάσταση
Μέγεθος δείγματος	39	35
Οδός χορήγησης φαρμάκου	Per os	Per os
Software	NONMEM	NONMEM
Φαρμακοκινητικό δομικό μοντέλο	One-compartment model with first-order elimination	1-compartment model with first-order absorption and elimination
Residual error model	Combined $\sigma^2_{\text{proportional error}} = 0.749$ $\sigma^2_{\text{additive error}} = 764$	$RUV_{\text{Favi}} = 0.470$

Φαρμακοκινητικοί παράμετροι που εκτιμήθηκαν	CL/F= 5.11 L/h	$K_a = 1.50 \text{ h}^{-1}$
	V/F= 41.6 L	CL/F= 2.96 L/h V/F=37.1 L
Διατομική Μεταβλητότητα	$\omega^2 \text{ CL/F} = 0.355$	$\omega^2_F = 0.0921$
		$\omega^2_{K_a} = 1.05$
		$\omega^2_{\text{CL/FFavi}} = 0.274$
		$\omega^2_{\text{V/FFavi}} = 0.128$

Στην πληθυσμιακή φαρμακοκινητική μελέτη από τους (Kei Irie, 2021) et al., οι ερευνητές μέτρησαν τη συγκέντρωση FPV στον ορό με υγρή χρωματογραφία-διαδοχική φασματομετρία μάζας και διεξήγαγαν πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση. Όπως φαίνεται στον Πίνακα 9, συνολικά 39 ασθενείς εντάχθηκαν στη μελέτη. 33 ασθενείς έλαβαν FPV 1600 mg δύο φορές ημερησίως (BID) την Ημέρα 1, ακολουθούμενα από 600 mg BID τις υπόλοιπες μέρες. 6 ασθενείς έλαβαν FPV 1800 mg BID την Ημέρα 1, ακολουθούμενα από 800 mg ή 600 mg BID. Η διάμεση ηλικία ήταν 68 έτη (εύρος, 27-89 έτη), 31 (79,5%) ασθενείς ήταν άνδρες, η διάμεση επιφάνεια σώματος (BSA) ήταν 1,72 m² (εύρος, 1,11-2,2 m²) και σε 10 (25,6%) ασθενείς απαιτήθηκε επεμβατικός μηχανικός αερισμός (IMV). Συνολικά 204 μετρήσεις συγκεντρώσεων ορού ήταν διαθέσιμες για φαρμακοκινητική ανάλυση. Για την περιγραφή της φαρμακοκινητικής χρησιμοποιήθηκε μονοδιαμερισματικό μοντέλο με πρωτοταξική κινητική απομάκρυνσης.

Η εκτιμώμενη μέση κάθαρση/βιοδιαθεσιμότητα (CL/F) και ο όγκος κατανομής/βιοδιαθεσιμότητα (V/F) ήταν 5,11 L/h και 41,6 L, αντίστοιχα. Η ανάλυση συμμεταβλητής (covariate analysis) αποκάλυψε ότι η CL/F συσχετίστηκε σημαντικά με τη δόση, τη χρήση IMV και το BSA. (Πίνακας 9)

- Αν και δεν ήταν δυνατό να προσδιοριστεί η αιτία, το IMV ενσωματώθηκε σημαντικά μόνο ως time-varying συμμεταβλητή του CL/F και όχι ως baseline status στην ανάλυση

συμμεταβλητών. Αυτό υποδηλώνει ότι παράγοντες που σχετίζονται με το IMV (όπως βιολογικές αλλαγές ή συγχωρηγούμενα φάρμακα) επηρέασαν τον μεταβολισμό ή την απορρόφηση του FPV. Οι ασθενείς με σοβαρό COVID-19 χρειάζονται βαθιά καταστολή για την πρόληψη τραυματισμού των πνευμόνων, η οποία μπορεί να μειώσει την απορρόφηση του φαρμάκου.

- η δόση του FPV συσχετίστηκε αρνητικά με την CL/F. Το σχήμα φόρτισης χρησιμοποιήθηκε για τη θεραπεία με FPV και η CL/F μετά τη χορήγηση 1600 mg FPV ήταν 0,55 (=1600/600=0,61) φορές χαμηλότερη από αυτή μετά τη χορήγηση 600 mg FPV. Αυτό αναφέρθηκε επίσης σε άλλες μελέτες σε ασθενείς με νόσο του ιού Έμπολα (Nguyen, 2017) και σοβαρή λοίμωξη από γρίπη. (Wang, 2020) Και στις δύο μελέτες, χρησιμοποιήθηκε το σχήμα φόρτισης και οι ασθενείς εμφάνισαν απροσδόκητες μειώσεις στις συγκεντρώσεις του FPV. Στην παρούσα μελέτη των (Kei Irie, 2021) et al., χρησιμοποιήσαν τη δόση του FPV ως συμμεταβλητή, διότι ίσως αυτό μπορέσει να εξηγήσει τη δόσοεξαρτώμενη αυτοαναστολή των μεταβολικών ενζύμων (οξειδάση αλδεϋδης) όπως αναφέρεται σε μη ανθρώπινα πρωτεύοντα . (Madelain V. G., 2016) Αυτό υποδεικνύει μια δόσοεξαρτώμενη μη γραμμική ΦΚ που θα μπορούσε να προκαλέσει απροσδόκητη υπερέκθεση και τοξικότητα. (Kei Irie, 2021)

A.4.19.10 Τοξικότητα

Βάση τοξικολογικών μελετών σε ζώα βρέθηκε ότι η θανατηφόρος δόση μετά από εφάπαξ χορήγηση του FVP σε ποντίκια είναι >2000 mg/kg ενώ σε σκύλους και πιθήκους >1000 mg/kg. Τα συμπτώματα της υπερδοσολογίας φαίνεται να περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται σε μειωμένο σωματικό βάρος, έμετο και μειωμένη κινητική δραστηριότητα.

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων που αφορούσαν σκύλους, αρουραίους και πιθήκους, τα αξιοσημείωτα ευρήματα μετά τη χορήγηση FPV από το στόμα περιελάμβαναν ανεπιθύμητες ενέργειες στους αιμοποιητικούς ιστούς (όπως μειωμένη παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων), αυξήσεις στις παραμέτρους ηπατικής λειτουργίας (όπως ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αλκαλική φωσφατάση, αμινοτρανσφεράση αλανίνης και ολική χολερυθρίνη) και αυξημένη κενотоποίηση στα ηπατοκύτταρα. (Pharmaceutical and Food Safety Bureau Ministry of Health, 2014)

Δεδομένα από μελέτες αναπαραγωγικής και αναπτυξιακής τοξικότητας που ελήφθησαν κατά τη διαδικασία αδειοδότησης του φαρμάκου έδειξαν πρώιμους εμβρυϊκούς θανάτους σε αρουραίους και τερατογένεση σε πολλά είδη, σε επίπεδα έκθεσης παρόμοια ή χαμηλότερα από εκείνα των ανθρώπων.

Η θεραπεία με FPV μπορεί να έχει υψηλότερο κίνδυνο τερατογένεσης σε σύγκριση με άλλα φάρμακα της ίδιας κατηγορίας στην κλινική πράξη. Το FPV σχετίζεται επίσης με αναστρέψιμες ιστοπαθολογικές αλλαγές στον όρχι και με ανωμαλίες στο σπέρμα ζώων, αλλά μόνο κατά τη διάρκεια παρατεταμένης διάρκειας θεραπείας. Σύμφωνα με αυτά τα δεδομένα, στην επισήμανση Avigan® , υπάρχουν προειδοποιήσεις ότι αντενδείκνυται σε γυναίκες που μπορεί να είναι ή είναι έγκυες και σε θηλάζουσες γυναίκες, λόγω της συσχέτισής του με εμβρυϊκούς θανάτους και τερατογένεση σε μελέτες σε ζώα, και ότι οι άνδρες πρέπει να χρησιμοποιούν τις πιο αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης (συμπεριλαμβανομένων των προφυλακτικών) στη σεξουαλική επαφή και να μην έχουν σεξουαλική επαφή με γυναίκες κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 7 ημέρες μετά. Σε νεαρά ζώα, το FPV προκαλεί ανωμαλίες στους μυς και θνησιμότητα κατά τη διάρκεια παρατεταμένης δόσης. (Pharmaceutical and Food Safety Bureau Ministry of Health, 2014)

Το favipiravir έχει ένα καλά τεκμηριωμένο προφίλ ασφάλειας από την χρήση του κατά της γρίπης. Σε μία μελέτη από τη Ισπανία αναφέρεται ότι ακόμα και σε υψηλές δόσεις (50 mg/kg) που χορηγήθηκαν για τον Ebola, το φάρμακο είναι καλά ανεκτό. (Borobia AM, 2015) Δεν υπάρχουν όμως πληροφορίες για τις μέγιστες τοξικές δόσεις του φαρμάκου, κάτι που είναι απαραίτητο καθότι για την COVID-19 πιθανώς να χρειάζονται αρκετά μεγαλύτερες δόσεις από αυτές που έχουν δοκιμαστεί στην γρίπη. Για τον λόγο αυτό στον παρακάτω Πίνακα 10 και στον Πίνακα 11 υπάρχουν περιληπτικά οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί στην βιβλιογραφία ανάλογα με τις δόσεις που έλαβαν οι ασθενείς με COVID-19.

Πίνακας 10. Ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν σε ασθενείς που έλαβαν favipiravir συγκριτικά με το δοσολογικό σχήμα που έλαβαν

Δοσολογικό Σχήμα	Ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν
D1: 1800 mg BID D2-D14: 1000 mg BID (Fujifilm Pharmaceuticals U.S.A., 2020)	<ul style="list-style-type: none"> • Ναυτία: 8.33 % • Αύξηση γαλακτικής αφυδρογονάσης: 8.33 % • Αύξηση γGT: 12.50 % • Αύξηση δεικτών φλεγμονής: 4.17% • Πονοκέφαλος: 8.33 % • Οξεία νεφρική βλάβη: 12.50% • Αναπνευστική ανεπάρκεια: 4.17%

<p>D1: 6000 mg</p> <p>D2-D9: 1200 BID</p> <p>(Chinello P, 2017)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Παράταση διαστήματος QT <p>Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια αφορά έναν ασθενή που έλαβε το φάρμακο κατά του ιού EBOLA (Chinello P, 2017)</p>								
<p>D1:1800 mg BID</p> <p>D2-14: 800 mg BID</p> <p>(Udwadia ZF, 2021)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Αύξηση ουρικού οξέος 16.4 % • Διαταραχή τιμών ηπατικών ενζύμων 6.8% • Ιική πνευμονία 2.7% • Γαστρεντερικές διαταραχές 1.4% 								
<p>D1:1800 mg BID</p> <p>D2-14: 800 mg BID</p> <p>(Shinkai M, 2021)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Υπερουριχαιμία 38.6% • Αύξηση ηπατικών ενζύμων 7.9% 								
<p>D1:1600 mg BID</p> <p>D2 μέχρι και 10 μέρες: 600 mg BID</p> <p>(Ergür FÖ, 2022)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Διαταραχή τιμών ηπατικών ενζύμων 7.28% • Διάρροια 1.4% • Ναυτία 0.84% • Κοιλιακό άλγος 0.28% • Θρομβοπενία 0.28% 								
<p>Σε μελέτη με ασθενείς COVID-19 και συνοσηρότητες που έλαβαν το παρακάτω δοσολογικό σχήμα (Gök, 2021)</p> <p>D1:1600 mg BID</p> <p>D2-D7: 600 mg BID</p> <p>Οι συνοσηρότητες ήταν οι εξής:</p> <table data-bbox="207 1702 606 1993"> <tr> <td>Υπέρταση</td> <td>44.3%</td> </tr> <tr> <td>Σακχαρώδης διαβήτης</td> <td>32.9%</td> </tr> <tr> <td>Στεφανιαία νόσος</td> <td>21.1%</td> </tr> <tr> <td>ΧΑΠ</td> <td>11.4%</td> </tr> </table>	Υπέρταση	44.3%	Σακχαρώδης διαβήτης	32.9%	Στεφανιαία νόσος	21.1%	ΧΑΠ	11.4%	<ul style="list-style-type: none"> • Αύξηση ALT 35.5% • Αύξηση AST 21.5% • Αναιμία 16.2% • Υπερουριχαιμία 10.5% • Ηπατοτοξικότητα 9.2% • Ουδετεροπενία 3.5% • Θρομβοπενία 2.6% <p>❖ Η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 82,1% σε ασθενείς με eGFR <30 mL/min/1,73 m², ενώ ήταν 54% σε ασθενείς με eGFR >30 mL/min/1,73 m² (P = 0,008) (Gök, 2021)</p>
Υπέρταση	44.3%								
Σακχαρώδης διαβήτης	32.9%								
Στεφανιαία νόσος	21.1%								
ΧΑΠ	11.4%								

<p>Κακοήθεια 9.2%</p> <p>Καρδιακή ανεπάρκεια 6.6%</p> <p>Ασθμα 5.3%</p> <p>Ουρική αρθρίτιδα 2.2%</p>	<ul style="list-style-type: none"> ❖ το ποσοστό αναιμίας και υπερουριχαιμίας που σχετίζεται με το faviriravir ήταν υψηλότερο στην ομάδα με eGFR <30 mL/min/1,73 m² (P < 0,05) (Gök, 2021) ❖ Ηπατοτοξικότητα παρατηρήθηκε πιο συχνά σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για ≥10 ημέρες (16,9% vs 5,7%, P = 0,014).
<p>D1:1600 mg BID</p> <p>D2 μέχρι και 10 μέρες: 600 mg BID</p> <p>(Chen C, 2021)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Αύξηση ουρικού οξέος 13.79% • Γαστρεντερικές διαταραχές 13.79 % • Αύξηση τιμών ηπατικών ενζύμων 8.62% Ψυχιατρικές αντιδράσεις 4.3%
<p>D1:2000 mg</p> <p>D2:800 mg (Pilkington, 2020)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Γαστρεντερικές διαταραχές 10.6% • Αύξηση ουρικού οξέος 2.3%
<p>D1: 2400 mg</p> <p>D2: 1600 mg (Pilkington, 2020)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Γαστρεντερικές διαταραχές 13.2% • Αύξηση ουρικού οξέος 3.7% • Αύξηση ηπατικών ενζύμων 1.65
<p>1 ασθενής 42 ετών έλαβε:</p> <p>D1:1800mg BID</p> <p>D2-D12 :800 mg BID (Takoi H, 2020)</p> <p>1 ασθενής 28 ετών έλαβε:</p> <p>D1:1800mg BID</p> <p>D2-D12 :800 mg BID (Takoi H, 2020)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Πυρετό (38 °C) • Ηωσινοφιλία (630 cells/μL) • Πυρετό (39 °C)

Πίνακας 11. Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με γρίπη που έλαβαν favipiravir + oseltamivir. Wang et al. , 2020

Δοσολογικό σχήμα	D1:1600 mg BID D2-9: 600 mg BID	D1:1800 mg BID D2-9: 800 mg BID
Άτομα	N=16	N=19
Βακτηριακή λοίμωξη	3 (19%)	8 (42.1%)
Οξεία ηπατική βλάβη	3 (19%)	1 (5.3%)
Οξεία νεφρική βλάβη	2 (13%)	1 (5.3%)
Ντελίριο	0 (0%)	2 (10.5%)
Σηπτικό σοκ	0 (0%)	2 (10.5%)
Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου	0 (0%)	1 (5.3%)
Οξεία καρδιακή ανεπάρκεια	0 (0%)	1 (5.3%)
Πνευμονική εμβολή	1 (6%)	0 (0%)
Γαστρεντερική αιμορραγία	1 (6%)	0
Νοσοκομειακή ΕΒΦΘ	1 (6%)	0 (0%)

Δοσολογικό σχήμα	D1:1600 mg BID D2-9: 600 mg BID	D1:1800 mg BID D2-9: 800 mg BID
Άτομα	N=16	N=19
Αναπνευστική ανεπάρκεια	0 (0%)	1 (5.3%)
θρομβοπενία	0 (0%)	1 (5.3%)
Ηπατική ανεπάρκεια	0 (0%)	1 (5.3%)

A5. Κλινικές μελέτες για την COVID-19 και το favipiravir:

Rank	Title	Conditions	Interventions	Locations	URL
1	Oral Favipiravir Compared to Placebo in Subjects With Mild COVID-19	Sars-CoV2/COVID-19	Drug: Favipiravir Drug: Placebo Other: Standard of care treatment	Stanford University, Stanford, California, United States	NCT04346628
2	Study of Favipiravir Compared to Standard of Care in Hospitalized Patients With COVID-19	COVID-19	Drug: Favipiravir Drug: Standard of care	State Clinical Hospital β*50, Moscow, Russian Federation Regional Clinic Hospital of Ryazan, Ryazan', Russian Federation City Hospital N40 of Kurortny District, Saint Petersburg, Russian Federation Medical institute Ogarev Mordovia State university, Saransk, Russian Federation Smolensk clinical hospital β*1, Smolensk, Russian Federation	NCT04542694
3	Efficacy and Safety of Favipiravir in Management of COVID-19	Coronavirus Disease (COVID-19)	Drug: favipiravir Drug: Standard of care therapy	Faculty of Medicine Ain Shams University Research Institute-Clinical Research Center, Cairo, Non-US, Egypt	NCT04349241
4	Favipiravir Plus Hydroxychloroquine and Lopinavir/Ritonavir Plus Hydroxychloroquine in COVID-19	COVID-19 Favipiravir Kaletra Hydroxychloroquine Lopinavir/Ritonavir	Drug: Favipiravir Drug: Hydroxychloroquine Drug: Lopinavir / Ritonavir	Mohammad Sadegh Bagheri Baghdasht, Tehran, Iran, Islamic Republic of	NCT04376814
5	Effect of Favipiravir on Mortality in Patients With COVID-19 at a Tertiary Center Intensive Care Unit	Mortality Intensive Care Unit		SisliHamidiye Etfal Education and Training Hospital, Istanbul, Turkey	NCT04645433
6	Ivermectin for Severe COVID-19 Management	COVID-19	Drug: Ivermectin	Afyonkarahisar Health Science University, Afyonkarahisar, Turkey Gulhane Faculty of Medicine, University of Health Sciences, Ankara, Turkey YPIdP+rP+m BeyazP+t University, Ankara City Hospital, Ankara, Turkey Haydarpass Sultan Abdulhamid Han Training and Research Hospital, PAnstanbul, Turkey	NCT04645434
7	The Effects of Acupuncture in Overcoming Inflammatory Response to COVID-19 Mild-moderate Symptoms	Acupuncture Covid19	Combination Product: acupuncture and standard care Drug: standard care	Medical Acupuncture Department FKUI-RSCM, Jakarta, Indonesia	NCT04645435
8	Assessment of Safety and Efficacy of CCP	Covid19	Biological: COVID Convalescent Plasma	Mulago Specialised Hospital, Kampala, Uganda	NCT04645436
9	Convalescent Plasma of Covid-19 to Treat SARS-COV-2 a Randomized Doble Blind 2 Center Trial	SARS Pneumonia	Biological: Convalescent Plasma of patients with COVID-19 Other: placebo (hartmann plus albumine)	Hospital Nava de Alta Especialidad, Mexico City, Mexico Hospital General de Mexico Dr Eduardo Liceaga, Mexico City, Mexico	NCT04405310
10	Bioequivalence Study of Favir 200 mg Film Tablet Kocak Under Fasting Conditions	Bioequivalence	Drug: FAVIR 200 MG FT Drug: AVIGAN 200 mg FT	Novagenix Drug R&D Center, Akyurt, Ankara, Turkey Farmagen Ar-Ge Biyot. Ltd. Sti., Gaziantep, Turkey	NCT04405311
11	Bioequivalence Study of Favipiravir 200 mg Film Tablet (ATABAY, Turkey) Under Fasting Conditions	Bioequivalence	Drug: FAVICOVIR 200 mg Film Tablet Drug: AVIGAN 200 mg Film Tablets	Novagenix Drug R&D Center, Akyurt, Ankara, Turkey Farmagen Ar-Ge Biyot. Ltd. Sti., Sahinbey, Gaziantep, Turkey	NCT04405312
12	Bioequivalence Study of Favipiravir 200 mg Film Tablet (Novelfarma, Turkey) Under Fasting Conditions	Bioequivalence	Drug: FAVIRA 200 MG Film Tablet Drug: AVIGAN 200 MG Film Tablets	Novagenix Drug R&D Center, Akyurt, Ankara, Turkey Farmagen Ar-Ge Biyot. Ltd. Sti., Sahinbey, Gaziantep, Turkey	NCT04405313
13	Bioequivalence Study of Favipiravir 200 mg Film Tablet (World Medicine, Turkey) Under Fasting Conditions	Bioequivalence	Drug: Test: Favipiravir 200 mg (LOQLAR) Drug: Reference: Favipiravir 200 mg (Avigan)	Novagenix Drug R&D Center, Akyurt, Ankara, Turkey Farmagen Ar-Ge Biyot. Ltd. Sti., Sahinbey, Gaziantep, Turkey	NCT04405314

Σχήμα 9. Κλινικές μελέτες που αφορούν το Favipiravir

Όπως φαίνεται στο παραπάνω Σχήμα 9, πολλές κλινικές μελέτες έχουν διεξαχθεί σε όλο τον κόσμο για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του favipiravir στη διαχείριση της COVID-19. Πρωταρχικές μελέτες για χρήση στην COVID-19 προτείνουν ότι η χορήγηση του favipiravir κατά τα αρχικά στάδια μόλυνσης, σε άτομα με ήπια έως μέτρια λοίμωξη έχει μεγάλη δυνατότητα να βελτιώσει την κλινική εικόνα των ασθενών. Ωστόσο, απαιτούνται πρόσθετες καλά σχεδιασμένες κλινικές μελέτες για να εξεταστούν προσεκτικά ο ιδανικός χρόνος χορήγησης του φαρμάκου, η δοσολογία και η διάρκεια χορήγησης, ώστε να αξιολογηθεί ορθά ο ρόλος του favipiravir στη θεραπεία έναντι της COVID-19.

Οι κύριες κλινικές μελέτες αναλύονται παρακάτω:

1. Η κλινική μελέτη NCT04346628 είναι φάσης 2 τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (placebo) μελέτη. Αντικείμενο της μελέτης είναι η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του favipiravir, συγκριτικά με το placebo στη μείωση της διάρκειας θετικότητας ασθενών με ήπια ή ασυμπτωματική νόσο COVID-19. Στην μελέτη έλαβαν μέρος 149 ασθενείς. 75 ασθενείς έλαβαν το favipiravir συν το πρότυπο φροντίδας (standard of care, SOC), ενώ από την άλλη 74 ασθενείς έλαβαν placebo συν το πρότυπο φροντίδας. Το favipiravir χορηγήθηκε από του στόματος. Την Ημέρα 1 της θεραπείας χορηγήθηκαν 1800mg δις ημερησίως και τις Ημέρες 2-10 χορηγήθηκαν 800mg δις ημερησίως. Τα κριτήρια ένταξης στην μελέτη ήταν οι ασθενείς να είναι άνω των 18 ετών με διάγνωση COVID-19 μέσω κάποιου θετικού διαγνωστικού test, από το οποίο να μην έχουν περάσει πάνω από 72 ώρες. Επίσης να έχουν ήπια έως μέτρια συμπτώματα της νόσου και απουσία σημείων αναπνευστικής έκπτωσης. Οι άντρες και οι γυναίκες έπρεπε να λαμβάνουν μέτρα αντισύλληψης, οι γυναίκες επίσης να μην είναι έγκυες ή να θηλάζουν.

Τα αποτελέσματα της μελέτης δεν έδειξαν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δυο ομάδες όσον αφορά τις μέρες μέχρι να γίνει αρνητικό το διαγνωστικό test (P-value=0.24). Ως δευτερογενές αποτέλεσμα ελέγχθηκε η κλινική επιδείνωση (εισαγωγή στο νοσοκομείο, εισαγωγή στα επείγοντα). Η ομάδα του placebo εμφάνισε κλινική επιδείνωση με εισαγωγή στο νοσοκομείο σε ποσοστό 5.4%, ενώ η ομάδα του Favipiravir σε ποσοστό 0%. Όμως η στατιστική ανάλυση και αυτό του αποτελέσματος έδειξε ότι είναι οριακά μη στατιστικά σημαντική (P-value=0.06).

2. Η κλινική μελέτη NCT04542694 είναι μια πολυκεντρική, ανοιχτή, τυχαιοποιημένη, συγκριτική μελέτη φάσης III. Το αντικείμενο της μελέτης αυτής είναι να ελεγχθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Favipiravir, συγκριτικά με το πρότυπο φροντίδας (SOC) σε νοσηλευόμενους ασθενείς με μέτρια πνευμονία από την COVID-19. Στην μελέτη έλαβαν μέρος 200 ασθενείς, οι οποίοι είχαν θετικό PCR-test για την COVID-19 και τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 για να λάβουν είτε Favipiravir 1600 mg δύο φορές την ημέρα (BID) την Ημέρα 1 ακολουθούμενη από 600 mg BID τις Ημέρες 2-14 (1600/ 600 mg) ή SOC. Η διάρκεια της θεραπείας με Favipiravir είναι 14 ημέρες. Οι ασθενείς για να ενταχθούν στην μελέτη έπρεπε να είναι από 18 έως 80 ετών, να μην έχουν περάσει πάνω από 48 ώρες από την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο και η σοβαρότητα της νόσου να κρίνεται ως μέτρια. Μέτρια θεωρήθηκε η νόσος με τα εξής κριτήρια : πυρετός πάνω από 38 °C, BR πάνω από 22/λεπτό, δύσπνοια κατά την άσκηση, πνευμονία (επιβεβαιωμένη με CT πνεύμονα), SpO₂ < 95%, επίπεδο ορού C αντιδραστικής πρωτεΐνης (CRP) πάνω από 10 mg/l.

Το πρωταρχικό αποτέλεσμα της μελέτης (μέρες μέχρι την κλινική βελτίωση) έδειξε στατικά σημαντική υπεροχή για την ομάδα του Favipiravir (P-value <0.0001). Επίσης ως δευτερογενές

αποτελέσματα ελέγχθηκε και το ποσοστό των ασθενών με αρνητικό PCR-test την ημέρα 10, με ποσοστό 98% στην ομάδα του Favirivir, έναντι 79% στην ομάδα του SOC (P-value= 0.00016).

3. Οι Dabbous et al. διεξήγαν μια πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης II/III με στόχο τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας του Favirivir στη θεραπεία της COVID-19.(Dabbous, 2021) Η συγκεκριμένη μελέτη περιλάμβανε 96 ασθενείς με επιβεβαιωμένη λοίμωξη SARS-CoV-2. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στα πανεπιστημιακά νοσοκομεία Ain-Shams και Tanta University την περίοδο από τον Απρίλιο έως τον Αύγουστο του 2020.

Τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη ήταν, οι ασθενείς, να είναι ενήλικες ηλικίας 18 έως 80 ετών με επιβεβαιωμένη λοίμωξη SARS-CoV-2 με ήπια ή μέτρια συμπτώματα και να έχουν εισαχθεί στο νοσοκομείο τρεις ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων. Ασθενείς που είχαν αλλεργία ή αντένδειξη στο φάρμακο, έγκυες και θηλάζουσες μητέρες και ασθενείς με καρδιακά προβλήματα, ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια ή ανεπάρκεια άλλων οργάνων αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Τα κύρια αποτελέσματα της μελέτης ήταν το ποσοστό θνησιμότητας και η ανάγκη για μηχανικό αερισμό. 96 ασθενείς χωρίστηκαν τυχαία σε δύο ομάδες. Η ομάδα της χλωροκίνης (CQ) περιλάμβανε 48 ασθενείς που έλαβαν 600 mg χλωροκίνης δις ημερησίως που προστέθηκε στη βασική θεραπεία φροντίδας για 10 ημέρες. Η ομάδα του favirivir περιλάμβανε 48 ασθενείς που έλαβαν 1600 mg favirivir δύο φορές την ημέρα την πρώτη ημέρα και 600 mg δύο φορές την ημέρα από τη δεύτερη έως τη δέκατη ημέρα, επιπλέον της βασικής θεραπείας φροντίδας για 10 ημέρες. Τέσσερις ασθενείς αυτής της ομάδας διέκοψαν μετά την έναρξη της μελέτης και ο τελικός αριθμός σε αυτήν την ομάδα ήταν 44 ασθενείς.

Αν και δεν ήταν στατιστικά σημαντικό ($p = 0,06$), η ομάδα του favirivir είχε χαμηλότερη μέση διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο ($13,29 \pm 5,86$ ημέρες) από την ομάδα CQ ($15,89 \pm 4,75$ ημέρες). Κανένας από τους ασθενείς στην ομάδα του favirivir δεν χρειαζόταν μηχανικό αερισμό ή είχε κορεσμό οξυγόνου χαμηλότερο από 90%, αλλά σε σύγκριση με την ομάδα CQ, αυτές οι διαφορές δεν ήταν σημαντικές ($p = 0,118$ και $0,129$, αντίστοιχα). Τέσσερις ασθενείς στην ομάδα CQ χρειάστηκαν μηχανικό αερισμό και έλαβαν μεθυλπρεδνιζολόνη μετά την επιδείνωση της κατάστασής τους. Δύο ασθενείς (4,2%) στην ομάδα CQ και ένας (2,3%) στην ομάδα της φαβιπιραβίρης πέθαναν ($p = 1,00$). Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων όσον αφορά τις παρενέργειες. Η θεραπεία με Favirivir δεν συσχετίστηκε σημαντικά με τη θνησιμότητα από COVID-19 σε αυτή τη μελέτη ($p = 0,615$).

Ο κύριος περιορισμός αυτής της μελέτης είναι ότι βασίστηκε στα κλινικά αποτελέσματα, στην ανάγκη εισαγωγής στη ΜΕΘ και στη θνησιμότητα ενώ δεν διερευνήθηκε η ανίχνευση του ιού στο αίμα. Επίσης, η μελέτη περιελάμβανε μόνο ασθενείς με COVID-19 που ήταν ήπια ή μέτρια άρρωστοι και επομένως είχαν καλύτερη πρόγνωση από τους ασθενείς με σοβαρή ή βαριά ασθένεια.

Εκτός από τις κλινικές μελέτες έχουν διεξαχθεί συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις που αφορούν το Favipiravir και την COVID-19 και αναφέρονται παρακάτω:

1. Οι Prakash et al. διεξήγαγαν μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση για την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του Favipiravir στην διαχείριση ασθενών με COVID-19. (Prakash A, 2020) Στην μελέτη, συμπεριλήφθηκαν συγκριτικές τυχαιοποιημένες ή μη τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές που συνέκριναν το FPV με το πρότυπο φροντίδας (SOC)/μάρτυρα ή άλλο αντικό παράγοντα και συνδυασμούς. Συνολικά αναζητήθηκαν 12 βάσεις δεδομένων και εντοπίστηκαν τέσσερις μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν περαιτέρω για τελική ανάλυση.

Η μελέτη έδειξε ότι οριακή ευεργετική επίδραση παρατηρήθηκε στην ομάδα του FPV στη συνολική κλινική βελτίωση σε σύγκριση με το SOC/μάρτυρα, (4 μελέτες, log OR [95% CI] (-0,19 [-0,51, 0,13]). Ωστόσο, σε όλα τα άλλα αποτελέσματα, βρέθηκε ότι ήταν συγκρίσιμο με το SOC/μάρτυρα ελέγχου, δηλαδή "κλινική βελτίωση την ημέρα 7-10" (3 μελέτες, OR [95% CI] 1,63 [1,07, 2,48]) ενώ "κλινική βελτίωση την ημέρα 10-14" (3 μελέτες, OR [95% CI] 1,37 [0,24, 7,82]) και παρατηρήθηκε ική αρνητικότητα (4 μελέτες, OR [95% CI] 1,91 [0,91, 4,01])

2. Ο Hassanipour διεξήγαγε συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των κλινικών δοκιμών που μελετούν την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του Favipiravir στη θεραπεία της COVID-19. Εννέα μελέτες συμπεριλήφθηκαν σε αυτή την μετα-ανάλυση. (Hassanipour, 2021) Τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης αποκάλυψαν σημαντική κλινική βελτίωση στην ομάδα Favipiravir έναντι της ομάδας ελέγχου κατά τη διάρκεια επτά ημερών μετά τη νοσηλεία (RR = 1,24, 95% CI: 1,09–1,41, P = 0,001). Ακόμη η κάθαρση του ιού ήταν υψηλότερη 14 ημέρες μετά τη νοσηλεία στην ομάδα του Favipiravir από την ομάδα ελέγχου, αλλά αυτό το εύρημα οριακά δεν ήταν σημαντικό (RR = 1,11, 95% CI: 0,98–1,25, P = 0,094).

Η ανάγκη συμπληρωματικής θεραπείας οξυγόνου στην ομάδα Favipiravir ήταν 7% λιγότερο από την ομάδα ελέγχου, (RR = 0,93, 95% CI: 0,67–1,28, P = 0,664). Η μεταφορά στη ΜΕΘ και οι ανεπιθύμητες ενέργειες δεν διέφεραν στατιστικά μεταξύ δύο ομάδων. Το ποσοστό θνησιμότητας στην ομάδα του Favipiravir ήταν περίπου 30% μικρότερο από την ομάδα ελέγχου, αλλά αυτό το εύρημα δεν είναι στατιστικά σημαντικό. Η φαβιπιραβίρη πιθανώς να μην άσκησε σημαντική ευεργετική επίδραση ως προς τη θνησιμότητα στη γενική ομάδα ασθενών με ήπιο έως μέτριο COVID-19.

Η χορήγηση αντικών φαρμάκων σε ασθενής με ήδη εμφανή συμπτώματα, μπορεί να θεωρηθεί καθυστερημένη και αυτό ίσως εξηγεί την χαμηλή κλινική αποτελεσματικότητά τους.

3. Οι Manabe et al. πραγματοποίησαν συστηματική ανασκόπηση δημοσιευμένων μελετών που αναφέρονται στην αποτελεσματικότητα του favipiravir έναντι της COVID-19. (Manabe, 2021) Πραγματοποίησαν επίσης μια μετα-ανάλυση για τη μέτρηση της κάθαρσης του ιού και της

κλινικής βελτίωσης ως κύρια έκβαση. Τα συμπεράσματα ήταν ότι το Favipiravir επάγει την κάθαρση του ιού κατά 7 ημέρες και συμβάλλει στην κλινική βελτίωση εντός 14 ημερών. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το Favipiravir έχει μεγάλη πιθανότητα για τη θεραπεία του COVID-19, ειδικά σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ασθένεια. Κατέληξαν ότι πρόσθετες καλά σχεδιασμένες μελέτες, συμπεριλαμβανομένων των εξετάσεων της δόσης και της διάρκειας της θεραπείας, είναι ζωτικής σημασίας για την εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων.

Α6. Σκοπός Μελέτης

Το faviriravir είναι ένα πολλά υποσχόμενο αντικό φάρμακο κατά της COVID-19 και δοκιμάζεται ήδη σε πολλές κλινικές μελέτες. Τα δοσολογικά σχήματα που δοκιμάζονται είναι διάφορα καθώς δεν έχει καθοριστεί ακόμα συγκεκριμένο θεραπευτικό εύρος για το φάρμακο έναντι της νόσου.

Το Faviriravir μεταβολίζεται ηπατικά, συνεπώς σε ασθενείς με ηπατική βλάβη θα πρέπει να τροποποιηθεί ανάλογα και η δοσολογία του φαρμάκου. Επίσης είναι γνωστό ότι το φάρμακο προκαλεί ανεπιθύμητες ενέργειες στο ήπαρ, όπως παραδείγματος χάριν η αύξηση των ηπατικών ενζύμων. Άρα σε ασθενείς με εγκατεστημένη ηπατική νόσο είναι ύψιστης σημασίας η κατάλληλη τροποποίηση της δοσολογίας, ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος ηπατοτοξικότητας σε αυτούς τους ασθενείς.

Στις κλινικές μελέτες που δοκιμάζεται το φάρμακο, επιλέγονται ασθενείς χωρίς ηπατική βλάβη. Όμως οι ενδονοσοκομειακοί ασθενείς, ειδικά οι ηλικιωμένοι που αποτελούν επίσης ασθενείς υψηλού κινδύνου για την COVID-19 εμφανίζουν πολύ συχνά αυτή τη συννοσηρότητα. Είναι λοιπόν αναγκαίο να συμπεριληφθεί και αυτή η ομάδα ασθενών στις επόμενες κλινικές μελέτες που θα διεξαχθούν.

Μέχρι σήμερα στη βιβλιογραφία δεν υπάρχει πληθώρα πληροφοριών για την τροποποίηση της δόσης σε ασθενείς με ηπατική βλάβη. Γι' αυτό το λόγο, βασιζόμενοι σε μοντέλο πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής που έχει δημοσιευθεί και υπάρχει στη βιβλιογραφία διεξήχθησαν προσομοιώσεις σε ασθενείς με 30%, 50% και 80% ηπατική βλάβη, ώστε να προταθεί η κατάλληλη τροποποίηση στα διάφορα δοσολογικά σχήματα για κάθε μία από αυτές τις ομάδες ασθενών. Αυτές οι προτάσεις θα μπορούσαν να αποτελέσουν έναν οδηγό για επόμενες κλινικές μελέτες, που θα περιλαμβάνουν και ασθενείς με ποικίλας κλίμακας ηπατική βλάβη.

B. Μέθοδοι

B1. Πληθυσμιακή Φαρμακοκινητική

Η φαρμακοκινητική ορίζεται ως η μελέτη της χρονικής πορείας της απορρόφησης, της κατανομής, του μεταβολισμού και της απέκκρισης του φαρμάκου. Η κλινική φαρμακοκινητική περιλαμβάνει την εφαρμογή των βασικών αρχών της φαρμακοκινητικής ώστε η θεραπευτική χορήγηση των φαρμάκων στον ασθενή να γίνεται με ασφάλεια και αποτελεσματικότητα (Doogue and Polasek, 2013).

Για την ανάλυση της πορείας του φαρμάκου στο σώμα γίνεται ανάπτυξη μοντέλων και χρήση στατιστικών μεθόδων. Μέσω των μοντέλων περιγράφονται η σχέση μεταξύ της χορηγούμενης δόσης και της μεταβολής της συγκέντρωσης του φαρμάκου στον χρόνο (Φαρμακοκινητική, ΦΚ), η σχέση μεταξύ της μεταβολής της φαρμακολογικής απόκρισης στον χρόνο και της μεταβολής της συγκέντρωσης του φαρμάκου στον χρόνο (Φαρμακοδυναμική, ΦΔ) και η μεταβολή του φαρμακολογικού αποτελέσματος στον χρόνο εξαιτίας του χορηγούμενου δοσολογικού σχήματος (ΦΚ-ΦΔ). Το επιθυμητό ή μη φαρμακολογικό αποτέλεσμα αξιολογείται μέσω της μέτρησης ενός βιολογικού δείκτη ή ενός κλινικού τελικού σημείου (Tremblay, 2012; Mould and Upton, 2012).

Η πληθυσμιακή ΦΚ αποτελεί τον κλάδο που αφορά τη μελέτη της ΦΚ ενός φαρμάκου σε έναν πληθυσμό ατόμων λαμβάνοντας υπόψη τα διαφορετικά επίπεδα μεταβλητότητας πχ. διατομική, ενδοατομική, σε διαφορετικές περιόδους, υπόλοιπη, κλπ. (Sheiner and Beal, 1983). Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται κυρίως για την προσέγγιση και την ανάλυση των δεδομένων στον πληθυσμό είναι η μέθοδος δύο σταδίων και η μη γραμμική μικτών επιδράσεων μοντελοποίηση. Όσον αφορά την μέθοδο δύο σταδίων, στο πρώτο στάδιο αναπτύσσεται ένα ΦΚ μοντέλο ξεχωριστά για τον κάθε ασθενή σύμφωνα με τα δικά του μοναδικά ΦΚ δεδομένα και γίνεται η εκτίμηση των ΦΚ παραμέτρων του κάθε ασθενούς. Στο δεύτερο στάδιο συνδυάζονται πλέον οι εκτιμήσεις των παραμέτρων από όλους τους ασθενείς και υπολογίζεται η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση των ΦΚ παραμέτρων στον υπό μελέτη πληθυσμό (Ette and Williams, 2004). Η μέθοδος της μη γραμμικής μικτών επιδράσεων μοντελοποίησης υπερτερεί έναντι της μεθόδου των δύο σταδίων γιατί σε αυτήν την περίπτωση τα δεδομένα από το κάθε άτομο αξιολογούνται ταυτόχρονα (Mould and Upton, 2013). Χαρακτηρίζεται ως μη γραμμική λόγω της μη γραμμικής σχέσης μεταξύ των εξαρτημένων μεταβλητών, όπως η συγκέντρωση και των παραμέτρων του μοντέλου ή/και των ανεξάρτητων μεταβλητών όπως η δόση ή ο χρόνος. Ο όρος μικτών επιδράσεων προκύπτει από το γεγονός ότι συνδυάζονται τυχαίες και σταθερές επιδράσεις ώστε να περιγραφούν τα δεδομένα που παίρνουμε από έναν συγκεκριμένο πληθυσμό. Παρόλο, λοιπόν, που η μέθοδος των δύο σταδίων, φαίνεται απλούστερη απαιτεί μεγάλο αριθμό πειραματικών δεδομένων για την λήψη αξιόπιστων αποτελεσμάτων, ενώ οι διατομικές διαφορές συχνά υπερεκτιμούνται. Όπως είναι αναμενόμενο, συχνότερα χρησιμοποιείται η μη γραμμική μικτών επιδράσεων μοντελοποίηση γιατί μπορεί να πραγματοποιηθεί ακόμη και αν τα δεδομένα προέρχονται από περιορισμένο αριθμό εθελοντών ή είναι αραιά (Bonate, 2011; Shen, 2007).

Τη μέθοδο της μη γραμμικής μοντελοποίησης μικτών επιδράσεων εφαρμόζουν σήμερα πολλά διαφορετικά λογισμικά (NONMEM, Monolix, NLME κτλ.) για την ανάπτυξη πληθυσμιακού ΦΚ μοντέλου με την χρήση διαφορετικών στατιστικών μεθόδων στο καθένα (Thai et al., 2014). Οι Kuhn and Lavielle (Comput. Statist. Data Anal. 49:1020-1038 (2005)) ανέπτυξαν μια υπολογιστική μέθοδο στην οποία συνδύασαν τον αλγόριθμο στοχαστικής προσέγγισης (SA-Stochastic Approximation) της πρότυπης μεγιστοποίησης της προσδοκίας (EM-Expectation Maximization) (SAEM, Stochastic Approximation, Στοχαστική Προσέγγιση της Μεγιστοποίησης της Προσδοκίας) με τη μαρκοβιανή αλυσίδα Monte Carlo (Markov Chain Monte Carlo, MCMC) ώστε να υπολογιστούν οι πληθυσμιακοί ΦΚ παράμετροι με τη βοήθεια του εκτιμητή (μέθοδο) μεγίστης πιθανοφάνειας (LL). Η μέθοδος αυτή εφαρμόζει μια συνάρτηση ελαχίστων τετραγώνων που βασίζεται στα πειραματικά δεδομένα και εξασφαλίζει την πιο πιθανή τιμή από όλες τις υπόλοιπες τιμές ώστε να υπολογιστεί η επιθυμητή ΦΚ παράμετρος (Ette et al., 2007; Kuhn and Lavielle, 2005; Monolix Documentation, 2020).

Μέσω του πληθυσμιακού ΦΚ μοντέλου περιγράφεται η σχέση της συγκέντρωσης του φαρμάκου ως προς τον χρόνο στον πληθυσμό που μελετάται. Εκτός από την εκτίμηση των ΦΚ παραμέτρων, σκοπό της ανάπτυξης του πληθυσμιακού μοντέλου αποτελεί και η εκτίμηση της έκτασης της παρατηρούμενης μεταβλητότητας στη ΦΚ συμπεριφορά του φαρμάκου. Επίσης, μέσω του πληθυσμιακού μοντέλου γίνεται διερεύνηση και εντοπισμός διαφόρων ατομικών χαρακτηριστικών που βοηθάνε πολύ στην πρόβλεψη της μεταβλητότητας (Mould and Upton, 2012). Ένα πληθυσμιακό ΦΚ μοντέλο αποτελείται από το δομικό μοντέλο, το στατιστικό μοντέλο και το μοντέλο συμμεταβλητών.

Το δομικό μοντέλο περιγράφει τη μεταβολή της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο χρόνο στον υπό μελέτη πληθυσμό. Στο δομικό μοντέλο καθορίζεται ο αριθμός των διαμερισμάτων που θα περιγράφει το μοντέλο και προσδιορίζεται ο τύπος κινητικής της απομάκρυνσης φαρμάκου (πρωτοταξική ή μηδενοταξική κινητική). Στην πρωτοταξική κινητική απομάκρυνσης, ο ρυθμός απομάκρυνσης είναι ανάλογος της συγκέντρωσης και η κάθαρση θεωρείται σταθερή. Αντιθέτως, στη μηδενοταξική κινητική απομάκρυνσης, ο ρυθμός απομάκρυνσης δεν εξαρτάται από τη συγκέντρωση (Mould and Upton, 2013).

Το στατιστικό μοντέλο περιγράφει τη μεταβλητότητα (διατομική, υπόλοιπη, μεταξύ των περιόδων μεταβλητότητα κτλ.) στα δεδομένα του υπό μελέτη πληθυσμού. Η διατομική και η υπόλοιπη μεταβλητότητα αποτελούν τα πιο συνηθισμένα είδη μεταβλητότητας. Ο όρος μεταβλητότητα ανάμεσα στις περιόδους (Between-occasion variability, BOV) περιγράφει τη μεταβλητότητα η οποία σχετίζεται με τη διαφορετική κινητική του φαρμάκου εξαιτίας του γεγονότος ότι το φάρμακο χορηγείται σε δύο ή περισσότερες περιόδους σε κάθε άτομο, οι οποίες απέχουν κάποιο χρονικό διάστημα (Bonate, 2006; Mould and Upton, 2013).

Ο όρος διατομική μεταβλητότητα περιγράφει τη διακύμανση μιας ΦΚ παραμέτρου ανάμεσα στα άτομα του υπό μελέτη πληθυσμού (Inter-individual variability, IIV or Between-subject variability, BSV).

Περιγράφεται από την παράμετρο τυχαίας επίδρασης, η οποία συνήθως ακολουθεί κανονική κατανομή με μέση τιμή μηδέν και διακύμανση ω^2 . Το συνηθέστερο μοντέλο διατομικής μεταβλητότητας είναι το εκθετικό. Επομένως, μία ΦΚ παράμετρος του μοντέλου για το i – οστό άτομο (θ_i) μπορεί να γραφτεί ως:

$$\theta_i = \theta_\mu \exp(\eta_i) \quad (\text{Εξ.1})$$

όπου θ_μ είναι η πληθυσμιακή μέση τιμή και η_i είναι η απόκλιση από την μέση τιμή.

Ο όρος υπόλοιπη μεταβλητότητα (Residual unexplained variability, RUV) περιγράφει την «ανεξήγητη» μεταβλητότητα, δηλαδή τη μεταβλητότητα που δεν μπορεί να εξηγηθεί από άλλες πηγές μεταβλητότητας και μπορεί να οφείλεται σε αναλυτικά σφάλματα, στον εσφαλμένο προσδιορισμό του μοντέλου, στην ενδοατομική μεταβλητότητα κτλ. Περιγράφεται από την παράμετρο τυχαίας επίδρασης ε , η οποία ακολουθεί κανονική κατανομή με μέση τιμή μηδέν και διακύμανση σ^2 . Ο όρος παρατήρηση χαρακτηρίζει την τιμή της εξαρτημένης μεταβλητής (π.χ. επίπεδα φαρμάκου στο αίμα ή ούρα). Η εξίσωση της παρατήρησης j για το άτομο i (y_{ij}) του υπό μελέτη πληθυσμού περιγράφεται στην εξίσωση 2:

$$y_{ij} = f(x_{ij}, \theta_i) + \varepsilon_{ij} \quad (\text{Εξ.2})$$

όπου $f(x_{ij}, \theta_i)$: η προβλεπόμενη από το μοντέλο τιμή για την παρατήρηση j του ατόμου i μέσω συνάρτησης με διάνυσμα παραμέτρων θ_i π.χ. όγκος κατανομής και ανεξάρτητες μεταβλητές x_{ij} π.χ. χρόνος.

ε_{ij} : τυχαίο σφάλμα στην παρατήρηση j του ατόμου i και επεξηγεί τη διαφορά πραγματικής και προβλεπόμενης από το μοντέλο τιμής για την παρατήρηση j .

Οι πιο συνηθισμένοι τύποι μοντέλων υπόλοιπου σφάλματος είναι το προσθετικό (additive or constant error), το αναλογικό (proportional error) και το συνδυαστικό (combined error), το οποίο συνδυάζει το προσθετικό μαζί με το αναλογικό σφάλμα όπως παρουσιάζονται και στον Πίνακα 12 .

Πίνακας 12. Συνηθέστεροι τύποι μοντέλων υπόλοιπης μεταβλητότητας.

Προσθετικό	$y = f(x, \Theta) + \varepsilon$
Αναλογικό	$y = f(x, \Theta) \bullet (1 + \varepsilon)$
Συνδυαστικό	$y = f(x, \Theta) \bullet (1 + \varepsilon_1) + \varepsilon_2$

$f(x, \Theta)$: προβλεπόμενες από το μοντέλο τιμές των παρατηρήσεων ενός ατόμου μέσω μίας συνάρτησης (γραμμικής ή μη γραμμικής) με διάνυσμα παραμέτρων Θ π.χ. όγκος κατανομής, ανεξάρτητες

μεταβλητές χ π.χ. χρόνος), ε: υπόλοιπο σφάλμα, αναλογικό υπόλοιπο σφάλμα ε1 και προσθετικό υπόλοιπο σφάλμα ε2.

Το μοντέλο συµμεταβλητών επεξηγεί τη δια-ατομική μεταβλητότητα εξαιτίας της επίδρασης διαφόρων παραγόντων όπως δημογραφικά χαρακτηριστικά, γονότυποι κτλ. Διάφορες μαθηματικές εξισώσεις περιγράφουν την επίδραση των συµμεταβλητών στις τυπικές τιμές των ΦΚ παραμέτρων του μοντέλου και η τελική τους επιλογή βασίζεται τόσο σε στατιστικά κριτήρια, σε γραφικές μεθόδους, όσο και στη φυσιολογική κλινική τους σημασία (Mould and Upton, 2012; Mould and Upton, 2013; Bonate, 2011). Οι συµμεταβλητές µπορούν να είναι συνεχείς, δηλαδή µπορούν να αποτελούνται από συνεχείς τιμές όπως το βάρος ή να είναι κατηγορικές και να αποτελούνται από διακριτές τιμές όπως το φύλο.

B2. Προσομοιώσεις

Στην παρούσα μελέτη, έγινε διερεύνηση των δοσολογικών σχημάτων του Faviravir, που δοκιμάζονται σε κλινικές μελέτες κατά της COVID-19, με την πραγματοποίηση προσομοιώσεων βασισμένων σε μοντέλο από τη βιβλιογραφία. Το υπολογιστικό πρόγραμμα που χρησιμοποιήθηκε είναι το Simulx® Monolix™ 2021R1. Το πρόγραμμα αυτό παρέχει τη δυνατότητα της εύκολης και σε πραγματικό χρόνο διερεύνησης των πληθυσμιακών μοντέλων και των δοσολογικών σχημάτων του φαρμάκου. Μέσω απλών ρυθμίσεων µπορεί να οπτικοποιηθεί η επίδραση πιθανών συµμεταβλητών του μοντέλου στην συγκέντρωση του φαρμάκου και να φανεί η διατομική μεταβλητότητα των συγκεντρώσεων στο διάγραμμα συγκέντρωσης-χρόνου (C-t).

Σε αυτήν την μελέτη πραγματοποιήθηκαν προσομοιώσεις των δοσολογικών σχημάτων που δοκιμάζονται σε κλινικές μελέτες κατά της COVID-19, σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία και σε ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία. Τα δοσολογικά σχήματα που δοκιμάζονται αποτελούνται από μια δόση φόρτισης (Loading Dose, LD), η οποία κυμαίνεται από 3200mg, έως 6000mg και από μια δόση συντήρησης (Maintenance Dose, MD) η οποία κυμαίνεται από 1200mg, έως 2400mg. Σκοπός της μελέτης είναι η εύρεση καταλλήλως τροποποιημένων δοσολογικών σχημάτων για τους ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία, με τη διενέργεια προσομοιώσεων βασισμένων σε πληθυσμιακό ΦΚ μοντέλο από τη βιβλιογραφία. Επειδή το θεραπευτικό εύρος του Faviravir κατά της COVID-19 μέχρι σήμερα δεν έχει τεκμηριωθεί, θεωρήθηκε ότι το επιθυμητό εύρος συγκεντρώσεων στην σταθεροποιημένη κατάσταση είναι αυτό που πετυχαίνουν οι ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, όταν λάβουν το εκάστοτε δοσολογικό σχήμα. Το κριτήριο για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων των προσομοιώσεων αποτέλεσε η παρατήρηση γρήγορης επίτευξης της σταθεροποιημένης κατάστασης μέσω της δόσης φόρτισης και η διακύμανση των συγκεντρώσεων μεταξύ της ελάχιστης και της μέγιστης συγκέντρωσης στη σταθεροποιημένη κατάσταση να βρίσκεται εντός του εύρους των συγκεντρώσεων που πετυχαίνουν οι ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία

όταν λάβουν το εκάστοτε δοσολογικό σχήμα. Οπότε, σε περίπτωση που τα επίπεδα των σταθεροποιημένων συγκεντρώσεων ήταν εκτός αυτών των ορίων, τροποποιήθηκαν είτε οι δόσεις, είτε το μεσοδιάστημα χορήγησής τους, ώστε να επιτευχθούν τα επιθυμητά επίπεδα. Στον Πίνακα 13 αναφέρονται τα είδη των προσομοιώσεων που διενεργήθηκαν ενώ στον Πίνακα 14 αναγράφονται οι δόσεις του φαρμάκου που χορηγήθηκαν σε παιδιά με νόσο Ebola στα πλαίσια της κλινικής μελέτης JIKI.

Πίνακας 13. Δοσολογικά σχήματα Favipiravir ανάλογα τη νόσο

COVID-19	Γρίπη	Ebola-Virus-Disease
Day 1: 1800 mg BID Day 2: 800 mg BID για μέχρι και 7 μέρες (NCT04464408, 2021) και για μέχρι 14 ημέρες (Joshi S, 2021)	Day 1: 1600 mg BID Day 2-Day 5: 600 mg BID (Pharmaceutical and Food Safety Bureau Ministry of Health, 2014)	Day 1: 2400 mg BID Day 2-Day 14: 1800 mg BID (Eloy, 2022)
Day 1: 1800 mg Day 2-10: 800 mg BID (NCT04346628, 2022)	Day 1: 1800 mg BID Day 2-Day 10: 800 mg BID (Wang, 2020)	Day 1: 2400 mg – 2400 mg - 1200 mg ανά 8ωρο Day 2-10: 1200 BID (Mentré, 2015) (Sissoko D. e., 2016)
Day 1: 1800 mg BID Day 2 - Day14: 1000 mg BID /σε ασθενείς με Child-Pugh A 800 mg BID (Finberg RW, 2021)		
Day 1: 1600 mg BID Day 2-Day 7: 600 MG BID (NCT04558463, 2020)		

Day 1: 2000 mg BID Day 2-Day 13: 1000 MG BID (NCT04448119, 2021)		
Day 1: 2400 mg – 2400 mg -1200 mg ανά 8ωρο Maintenance Dose: 1200 mg BID (NCT04303299, 2021)		

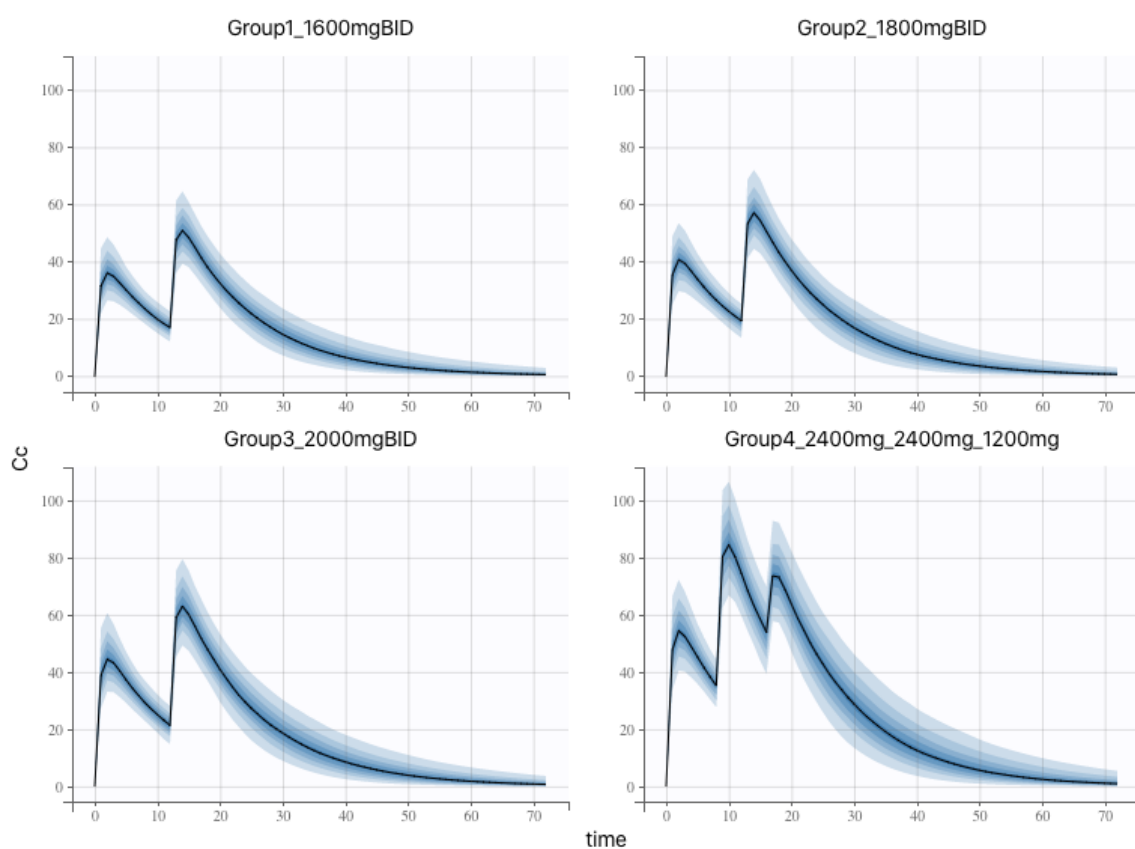
Πίνακας 14. Δοσολογικά σχήματα που δοκιμάστηκαν σε παιδιά >1 έτους κατά της Ebola στην κλινική μελέτη JIKI

Δοσολογικά σχήματα που δοκιμάστηκαν σε παιδιά >1 έτους κατά της Ebola στην κλινική μελέτη JIKI (Bouazza, 2015) (Nguyen, 2017)				
	Day 1			Days 2-10
	1 ^η δόση (ώρα 0)	2 ^η δόση (ώρα 8)	3 ^η δόση (ώρα 16)	
10-15 kg	500 mg	500 mg	200 mg	200 TID
16-21 kg	800 mg	800 mg	400 mg	400 mg BID
22-35 kg	1200 mg	1200 mg	600 mg	600 mg BID
36-45 kg	1600 mg	1600 mg	800 mg	800 mg BID
46-55 kg	2000 mg	2000 mg	1000 mg	1000 mg BID

Γ. Αποτελέσματα

Όλα τα προτεινόμενα δοσολογικά σχήματα του favirivavir για την COVID-19 χρησιμοποιούν δόση φόρτισης (LD), ώστε να φτάσουν γρήγορα το επιθυμητό εύρος συγκεντρώσεων στην σταθεροποιημένη κατάσταση και δόση συντήρησης (MD) ώστε να διατηρήσουν τις συγκεντρώσεις εντός αυτού τους εύρους στην σταθεροποιημένη κατάσταση.

Αρχικά προσομοιώθηκαν οι διάφορες δόσεις φόρτισης (LD) του favirivavir σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, ώστε να φανούν οι μέγιστες συγκεντρώσεις που επιτυγχάνονται με κάθε σχήμα. Στον τίτλο κάθε προσομοίωσης φαίνεται η δόση που προσομοιώθηκε.

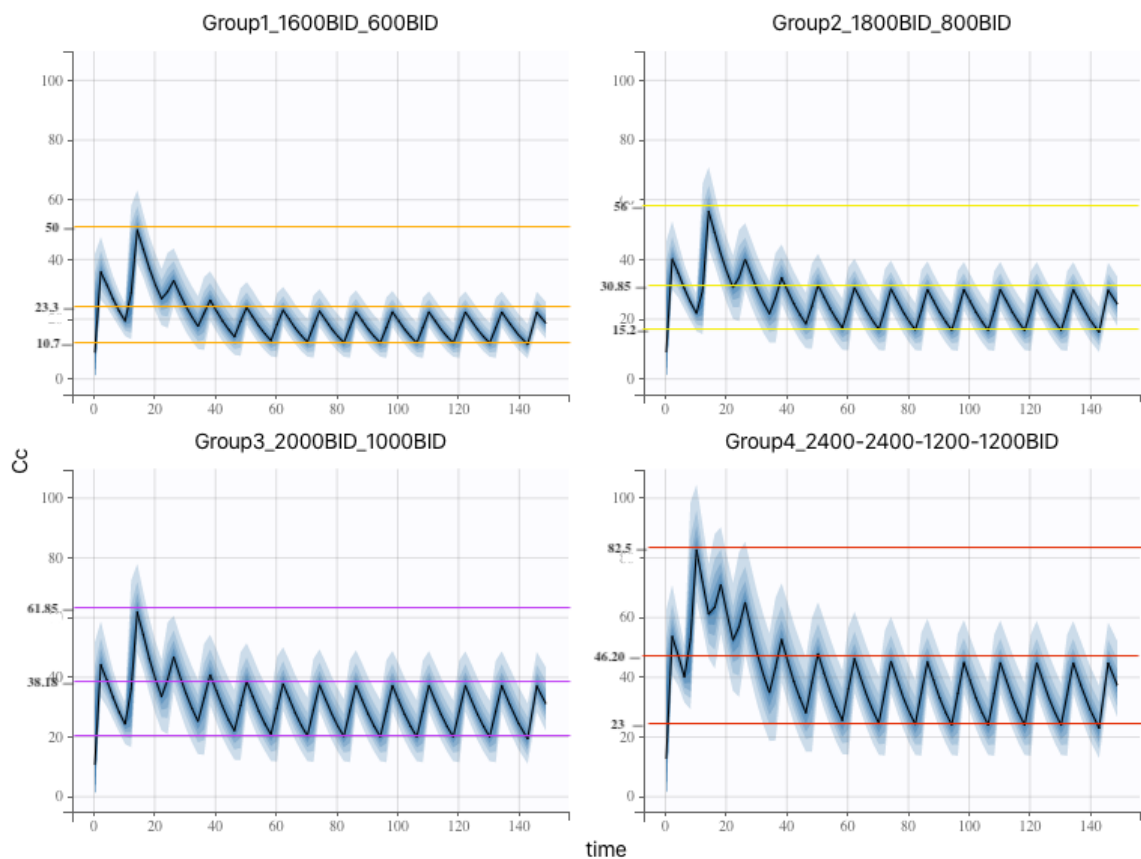


Σχήμα 10. Προσομοίωση χορήγησης δοκιμαζόμενων δόσεων φόρτισης (LD) σε κλινικές μελέτες και οι συγκεντρώσεις που επιτυγχάνονται σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Στον άξονα y απεικονίζεται η συγκέντρωση στο αίμα σε mg/ml και στον x ο χρόνος σε ώρες από τη στιγμή χορήγησης σε χρόνο 0 έως 70 ώρες. Το Group1: έλαβε LD:1600 mg BID. Το Group2: έλαβε LD:1800 mg BID. Το Group3: έλαβε LD:2000 mg BID. Το Group 4: έλαβε LD:2400 mg και 2400mg και 1200mg, ανά 8ώρο.

Κey: LD:δόση φόρτιση. BID:δix ημερησίως, ανά 12ώρο. Η μαύρη γραμμή απεικονίζει τη μέση τιμή και η μπλε περιοχή απεικονίζει από το 5ο έως το 95ο εκατοστημόριο των προβλεπόμενων από το μοντέλο συγκεντρώσεων.

Στο σχήμα 10 φαίνονται οι προσομοιώσεις ασθενών με φυσιολογική ηπατική λειτουργία που έλαβαν δόσεις φόρτισης του φαρμάκου, ώστε να παρατηρηθούν οι συγκεντρώσεις που επιτυγχάνονται ανάλογα το δοσολογικό σχήμα. Οι δόσεις που επιλέχθηκαν να προσομοιωθούν είναι αυτές που δοκιμάζονται ως δόσεις φόρτισης (loading dose) στις κλινικές δοκιμές έναντι της COVID-19.

Το Group 1 επιτυγχάνει μέγιστη δόση $C_{max}=50 \mu\text{g/ml}$. Το Group 2 επιτυγχάνει μέγιστη δόση $C_{max}=56 \mu\text{g/ml}$. Το Group 3 επιτυγχάνει μέγιστη δόση $C_{max}=61.85 \mu\text{g/ml}$. Το Group 4 επιτυγχάνει μέγιστη δόση $C_{max}=82.5 \mu\text{g/ml}$.



Σχήμα 11. Προσομοίωση δοσολογικών σχημάτων που δοκιμάζονται σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Group 1: έλαβε LD:1600 mg BID, MD:600 mg BID. Group 2: έλαβε LD:1800 mg BID, MD:800 mg BID. Group 3: έλαβε LD:2000 mg BID, MD:1000 mg BID. Group 4: έλαβε LD:2400mg, 2400mg, 1200 ανά δόση, MD:1200 mg BID. Στον άξονα y απεικονίζεται η συγκέντρωση στο αίμα σε $\mu\text{g/ml}$ και στον x ο χρόνος σε ώρες.

Key: LD: δόση φόρτισης. MD: δόση συντήρησης. BID: δισ ημερησίως, ανά 12 ώρο. Η μαύρη γραμμή απεικονίζει τη μέση τιμή και η μπλε περιοχή απεικονίζει από το 5ο έως το 95ο εκατοστημόριο των προβλεπόμενων από το μοντέλο συγκεντρώσεων.

Στο σχήμα 11 προσομοιώθηκαν τέσσερα διαφορετικά δοσολογικά σχήματα σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Αυτά τα δοσολογικά σχήματα επιλέχθηκαν να προσομοιωθούν, γιατί είναι τα πιο συχνά δοκιμαζόμενα σχήματα στις κλινικές μελέτες κατά της COVID-19.

Στο Group 1 προσομοιώθηκε το δοσολογικό σχήμα (LD:1600 mg BID, MD:600 mg BID) που έχει λάβει έγκριση για την θεραπεία της γρίπης στην Ιαπωνία και δοκιμάζεται σε διάφορες κλινικές μελέτες κατά της COVID-19. Αυτό το δοσολογικό σχήμα μπορεί να θεωρηθεί «ήπιο» καθώς χορηγούνται οι χαμηλότερες δόσεις. Στο σχήμα φαίνονται η $C_{max}=50 \mu\text{g/ml}$ και το εύρος των συγκεντρώσεων στην σταθεροποιημένη κατάσταση που επιτυγχάνεται με αυτό το δοσολογικό σχήμα. Η μέγιστη συγκέντρωση στην σταθεροποιημένη κατάσταση είναι $C_{ss}=23.3 \mu\text{g/ml}$ και η ελάχιστη συγκέντρωση στην σταθεροποιημένη κατάσταση είναι $C_{min}=10.7 \mu\text{g/ml}$.

Στο Group 2 προσομοιώθηκε το δοσολογικό σχήμα (LD:1800 mg BID, MD:800 mg BID) που έχει λάβει έγκριση για την θεραπεία της COVID-19 στην Ινδία και δοκιμάζεται επίσης σε διάφορες κλινικές μελέτες κατά της νόσου. Αυτό το δοσολογικό σχήμα μπορεί να θεωρηθεί «μέτριο». Οι ασθενείς του Group 2 πέτυχαν μέγιστη συγκέντρωση $C_{max}=56 \mu\text{g/ml}$, μέγιστη συγκέντρωση στην σταθεροποιημένη κατάσταση $C_{ss}=30.85 \mu\text{g/ml}$ και ελάχιστη συγκέντρωση στην σταθεροποιημένη κατάσταση $C_{min}=15.2 \mu\text{g/ml}$.

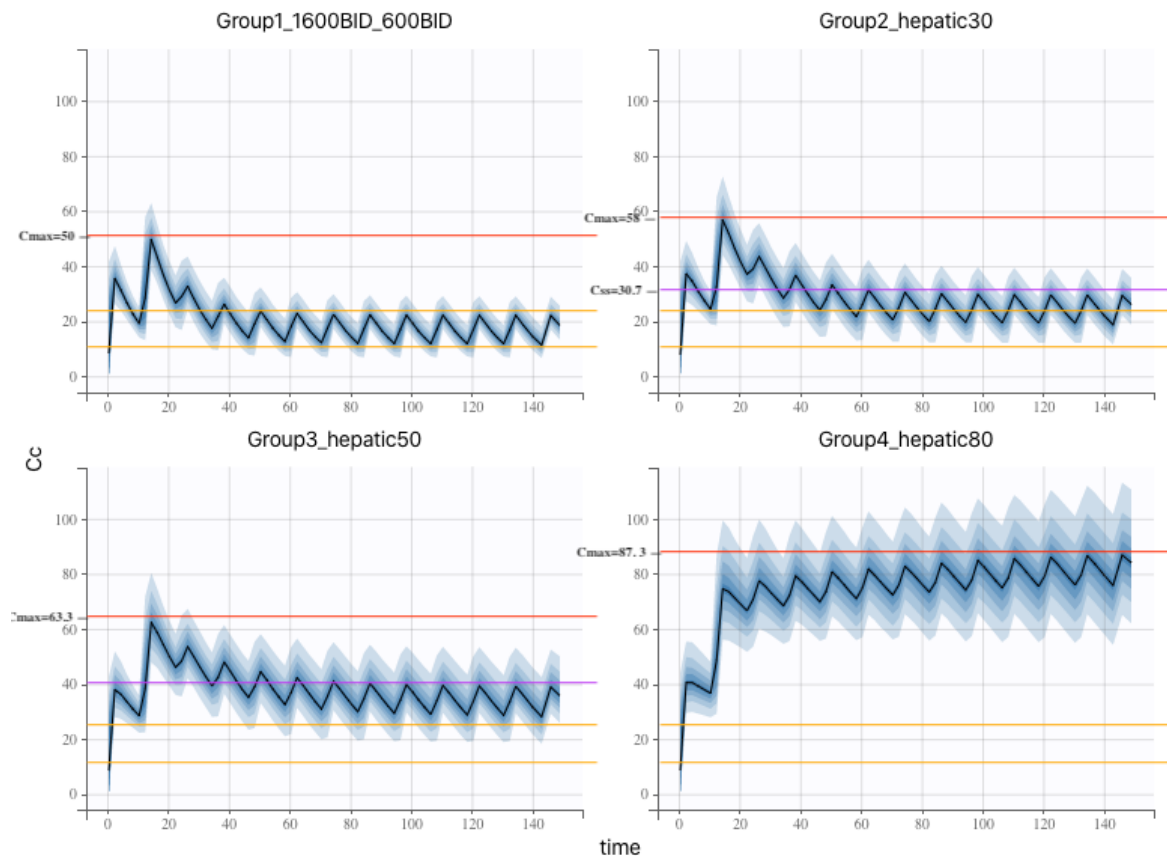
Στο Group 3 προσομοιώθηκε το δοσολογικό σχήμα (LD:2000 mg BID, MD:1000 mg BID) που δοκιμάζεται σε κλινική μελέτη κατά της COVID-19 και μπορεί να θεωρηθεί «μέτριο-υψηλό».

Οι ασθενείς του Group 3 πέτυχαν μέγιστη συγκέντρωση $C_{max}=61.85 \mu\text{g/ml}$, μέγιστη συγκέντρωση στην σταθεροποιημένη κατάσταση $C_{ss}=38.15 \mu\text{g/ml}$ και ελάχιστη συγκέντρωση στην σταθεροποιημένη κατάσταση $C_{min}=20 \mu\text{g/ml}$.

Στο Group 4 προσομοιώθηκε το δοσολογικό σχήμα (LD:2400mg,2400mg,1200 ανά 8ώρο, MD:1200 mg BID) που έχει δοκιμαστεί σε κλινική μελέτη κατά του Ebola και σε κλινικές μελέτες κατά της COVID-19. Αυτό το δοσολογικό σχήμα μπορεί να θεωρηθεί «εντατικό» καθώς χορηγούνται οι υψηλότερες δόσεις. Οι ασθενείς του Group 4 πέτυχαν μέγιστη συγκέντρωση $C_{max}=82.5 \mu\text{g/ml}$, συγκέντρωση στην σταθεροποιημένη κατάσταση $C_{ss}=46.20 \mu\text{g/ml}$, ελάχιστη συγκέντρωση στην σταθεροποιημένη κατάσταση $C_{min}=23 \mu\text{g/ml}$.

Επειδή δεν έχει αποδειχθεί κάποιο δοσολογικό σχήμα περισσότερο αποτελεσματικό έναντι του άλλου, ούτε έχει εμφανίσει κάποιο έντονη τοξικότητα θα μελετηθούν και τα τέσσερα. Στη συνέχεια θα

προσομοιωθεί κάθε δοσολογικό σχήμα σε ασθενείς με μειούμενη ηπατική λειτουργία ώστε να προταθεί η κατάλληλη τροποποίηση της δοσολογίας για αυτούς τους ασθενείς.



Σχήμα 12. Προσομοίωση του δοσολογικού σχήματος LD:1600mg BID, MD:600 mg BID σε ασθενείς με φυσιολογική και μειούμενη ηπατική λειτουργία. Σε όλα τα Groups ασθενών χορηγήθηκε το δοσολογικό σχήμα LD:1600mg BID, MD:600 mg BID. Group 1: ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Group 2: ασθενείς με 30% μειωμένη ηπατική λειτουργία. Group 3: ασθενείς με 50% μειωμένη ηπατική λειτουργία. Group 4: ασθενείς με 80% μειωμένη ηπατική λειτουργία. Οι κίτρινες γραμμές δείχνουν το εύρος συγκεντρώσεων που πετυχαίνει το Group 1 στην σταθεροποιημένη κατάσταση. Οι κόκκινες γραμμές δείχνουν την μέγιστη συγκέντρωση Cmax, που πετυχαίνει κάθε ομάδα ασθενών.

Key: LD: δόση φόρτισης. MD: δόση συντήρησης. BID: δις ημερησίως, ανά 12ώρο. Η μαύρη γραμμή απεικονίζει τη μέση τιμή και η μπλε περιοχή απεικονίζει από το 5ο έως το 95ο εκατοστημόριο των προβλεπόμενων από το μοντέλο συγκεντρώσεων.

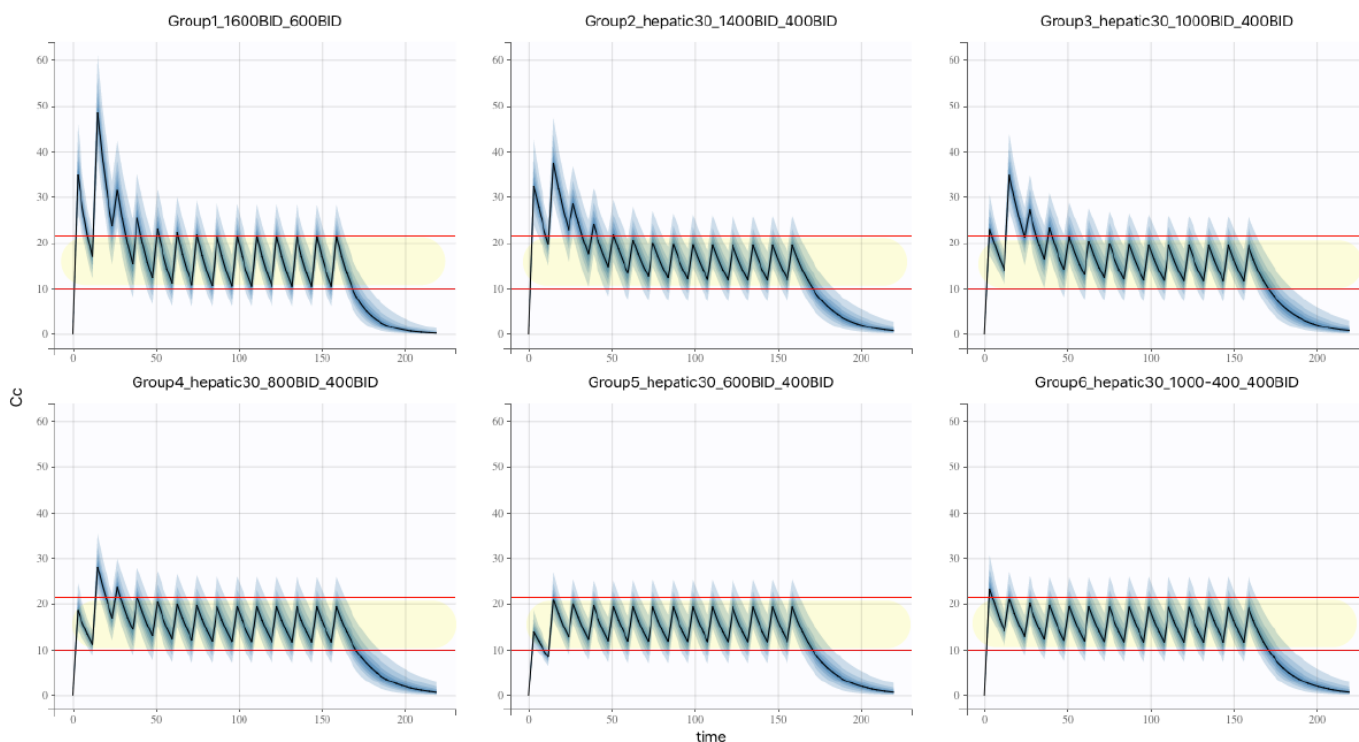
Στο σχήμα 12 προσομοιώθηκαν ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (Group1) συγκριτικά με ασθενείς με μειούμενη ηπατική λειτουργία (Group2,3,4), για να φανούν οι διαφορετικές συγκεντρώσεις που σημειώνει κάθε ομάδα όταν της χορηγηθεί το «ήπιο» δοσολογικό σχήμα LD:1600mg BID, MD:600 mg BID.

Το Group 2 (30% μειωμένη ηπατική λειτουργία) πέτυχε Cmax=58 µg/ml και μέγιστη συγκέντρωση στην σταθεροποιημένη κατάσταση C_{ss}=30.7 µg/ml, όπως φαίνεται και στο σχήμα. Τα επίπεδα των

συγκεντρώσεων δεν αναμένεται να εμφανίσουν τοξικότητα καθώς είναι όμοια με αυτά που πέτυχαν ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία όταν έλαβαν το δοσολογικό σχήμα LD:1800mg BID, MD:800 mg BID που προσομοιώθηκε παραπάνω στο σχήμα 12. Το «μέτριο» δοσολογικό σχήμα LD:1800mg BID, MD:800 mg BID έχει μελετηθεί αρκετά και θεωρείται καλά ανεκτό, συνεπώς τα επίπεδα συγκεντρώσεων που πετυχαίνει στο αίμα θεωρούνται ασφαλή. Παρόλα αυτά παρακάτω θα προσομοιωθεί δοσολογικό σχήμα για αυτούς του ασθενείς (30% μειωμένη ηπατική λειτουργία) που θα πετυχαίνει συγκεντρώσεις όμοιες με του Group 1 (φυσιολογική ηπατική λειτουργία).

Το Group 3 (50% μειωμένη ηπατική λειτουργία) πέτυχε $C_{max}=63.3$ $\mu\text{g/ml}$ και μέγιστη συγκέντρωση στην σταθεροποιημένη κατάσταση $C_{ss}=40.8$ $\mu\text{g/ml}$, όπως φαίνεται και στο σχήμα 12. Οι συγκεντρώσεις του Group 3 στην σταθεροποιημένη κατάσταση εμφανίζουν αύξηση περίπου 75% σε σχέση με του Group 1, συνεπώς χρειάζεται τροποποίηση της δοσολογίας για να πετύχουν συγκεντρώσεις όμοιες με του Group 1 .

Το Group 4 (80% μειωμένη ηπατική λειτουργία) πέτυχε $C_{max}=87.3$ $\mu\text{g/ml}$ και όταν χορηγήθηκε για 7 μέρες όπως φαίνεται στην προσομοίωση δεν έφτασε στην σταθεροποιημένη κατάσταση, καθώς υπάρχει συσσώρευση του φαρμάκου και οι συγκεντρώσεις στο αίμα συνεχώς αυξάνονται. Επίσης ακόμα και με το «εντατικό» δοσολογικό σχήμα (LD:2400mg,2400mg,1200 ανά 8ώρο, MD:1200 mg BID) οι συγκεντρώσεις που εμφάνισαν οι ασθενείς δεν ήταν τόσο υψηλές, όπως φαίνεται και στο σχήμα 10. Συνεπώς δεν είναι γνωστό αν τόσο υψηλές συγκεντρώσεις μπορεί να εμφανίσουν σοβαρή τοξικότητα και γι' αυτό είναι απαραίτητο να τροποποιηθεί η δοσολογία σε ασθενείς με 80% μειωμένη ηπατική λειτουργία.



Σχήμα 13. Προτεινόμενα νέα δοσολογικά σχήματα για το Favirivanir σε ασθενείς με 30% μειωμένη ηπατική λειτουργία.. Group 1: ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, έλαβαν το ήπιο δοσολογικό σχήμα LD:1600mg BID και MD: 600mg BID. Η κίτρινη περιοχή δείχνει το επιθυμητό εύρος συγκεντρώσεων στην σταθεροποιημένη κατάσταση.

Group 2: ασθενείς με 30% μειωμένη ηπατική λειτουργία, έλαβαν το δοσολογικό σχήμα LD:1400mg BID, MD:400 mg BID.

Group 3: ασθενείς με 30% μειωμένη ηπατική λειτουργία, έλαβαν το δοσολογικό σχήμα LD:1000mg BID, MD:400 mg BID.

Group 4: ασθενείς με 30% μειωμένη ηπατική λειτουργία, έλαβαν το δοσολογικό σχήμα LD:800mg BID, MD:400 mg BID.

Group 5: ασθενείς με 30% μειωμένη ηπατική λειτουργία, έλαβαν το δοσολογικό σχήμα LD:600mg BID, MD:400 mg BID.

Group 6: ασθενείς με 30% μειωμένη ηπατική λειτουργία, έλαβαν το δοσολογικό σχήμα LD:1000mg αρχικά και 400mg μετά από 12 ώρες, MD:400 mg BID.

Key: LD:δόση φόρτιση. MD:δόση συντήρησης. BID:δισ ημερησίως, ανά 12ώρο. Η μαύρη γραμμή απεικονίζει τη μέση τιμή και η μπλε περιοχή απεικονίζει από το 5ο έως το 95ο εκατοστημόριο των προβλεπόμενων από το μοντέλο συγκεντρώσεων.

Στο σχήμα 13 φαίνονται οι προσομοιώσεις ασθενών με φυσιολογική (Group 1) και 30% μειωμένη ηπατική λειτουργία (Group2,3,4,5,6) που έλαβαν μια σειρά από νέα προτεινόμενα διαφορετικά δοσολογικά σχήματα, ώστε να πετύχουν στην σταθεροποιημένη κατάσταση εύρος συγκεντρώσεων από $C_{min}=10,7 \mu\text{g/ml}$ έως $C_{ss}=23,3 \mu\text{g/ml}$. Το επιθυμητό εύρος συγκεντρώσεων απεικονίζεται στην εικόνα με κίτρινο χρώμα.

Το Group 1 (φυσιολογική ηπατική λειτουργία) έλαβε το ήπιο δοσολογικό σχήμα LD:1600mg BID, MD:600 mg BID και πέτυχε στην σταθεροποιημένη κατάσταση εύρος συγκεντρώσεων από $C_{min}=10,7 \mu\text{g/ml}$ έως $C_{ss}=23,3 \mu\text{g/ml}$. Αυτό το εύρος είναι ο στόχος και για τις άλλες ομάδες ασθενών.

Το Group 2 (30% μειωμένη ηπατική λειτουργία) έλαβε το δοσολογικό σχήμα LD:1400mg BID ως δόση φόρτισης και MD:400 mg BID ως δόση συντήρησης. Η δόση φόρτισης χορηγείται για να φτάσουν πιο γρήγορα οι ασθενείς στις επιθυμητές συγκεντρώσεις στην σταθεροποιημένη κατάσταση. Όπως φαίνεται και στο σχήμα 13, η δόση φόρτισης στα 1400mg BID τελικά καθυστερεί την επίτευξη της σταθεροποιημένης κατάστασης γιατί πετυχαίνει πολύ υψηλές συγκεντρώσεις αρχικά. Συνεπώς θεωρήθηκε υψηλή και γι' αυτό δοκιμάστηκε χαμηλότερη στην επόμενη προσομοίωση στο Group 3. Από την άλλη η δόση συντήρησης χορηγείται για να διατηρήσουν οι ασθενείς τις επιθυμητές συγκεντρώσεις τους σταθερές καθόλη τη διάρκεια θεραπείας. Όπως φαίνεται και στο σχήμα, η δόση συντήρησης στα 400 mg BID πετυχαίνει ακριβώς αυτό τον σκοπό και γι' αυτό διατηρείται και στις επόμενες προσομοιώσεις.

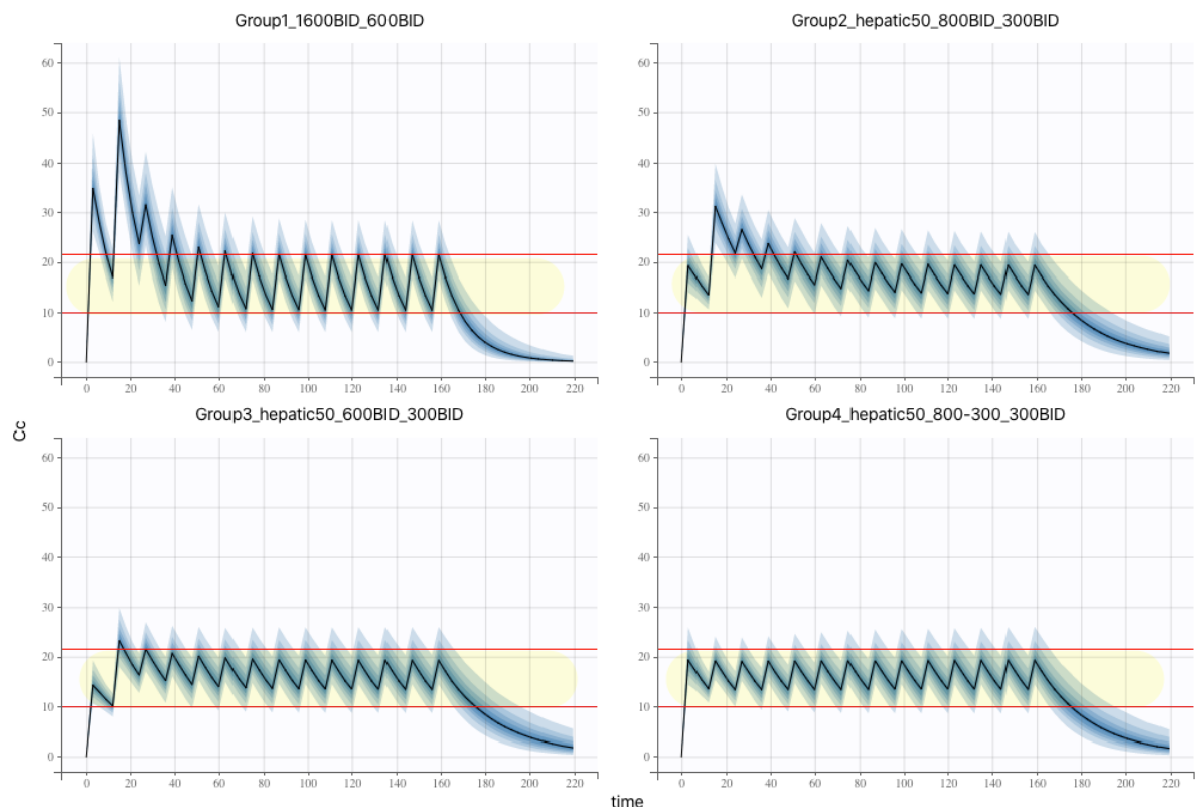
Το Group 3 (30% μειωμένη ηπατική λειτουργία) έλαβε το δοσολογικό σχήμα LD:1000mg BID ως δόση φόρτισης και MD:400 mg BID ως δόση συντήρησης. Η χαμηλότερη δόση φόρτισης μείωσε το χρόνο που οι συγκεντρώσεις είναι πάνω από την κίτρινη περιοχή, αλλά δεν επιτεύχθηκε γρηγορότερα η επιθυμητή συγκέντρωση της σταθεροποιημένης κατάστασης. Συνεπώς στην επόμενη προσομοίωση μειώθηκε περαιτέρω η δόση φόρτισης

Το Group 4 (30% μειωμένη ηπατική λειτουργία) έλαβε το δοσολογικό σχήμα LD:800mg BID ως δόση φόρτισης και MD:400 mg BID ως δόση συντήρησης. Σε αυτή την περίπτωση οι συγκεντρώσεις σταθεροποιήθηκαν εντός της κίτρινης περιοχής πιο γρήγορα. Όμως επειδή υπάρχουν δυο μέγιστες συγκεντρώσεις πάνω από την κίτρινη περιοχή δοκιμάστηκε να μειωθεί κι άλλο η δόση φόρτισης.

Το Group 5 (30% μειωμένη ηπατική λειτουργία) έλαβε το δοσολογικό σχήμα LD:600mg BID ως δόση φόρτισης και MD:400 mg BID ως δόση συντήρησης. Με αυτή τη δόση φόρτισης φαίνεται ότι δεν σημειώνονται μέγιστες συγκεντρώσεις πάνω από την κίτρινη περιοχή, αλλά μετά την 1^η δόση των 600 mg, η ελάχιστη συγκέντρωση των ασθενών είναι κάτω από την ελάχιστη επιθυμητή συγκέντρωση. Συνεπώς αυτό το δοσολογικό σχήμα δεν είναι κατάλληλο.

Το Group 6 (30% μειωμένη ηπατική λειτουργία) έλαβε το δοσολογικό σχήμα LD:1000mg ως δόση φόρτισης και στη συνέχεια 400 mg BID, ανά 12ώρο ως δόση συντήρησης. Πιο αναλυτικά, σε αυτή την ομάδα ασθενών επιχειρήθηκε η χορήγηση την 1^η ημέρα θεραπείας 1400 mg συνολικά, διαιρεμένα σε 1000mg αρχικά την ώρα 0 και 400mg 12 ώρες μετά, ενώ η δόση συντήρησης παρέμεινε ίση προς 400mg BID. Όπως φαίνεται και στο σχήμα 13, χορηγώντας αρχικά 1000 mg, όλοι οι ασθενείς

επιτυγχάνουν ελάχιστη συγκέντρωση εντός της κίτρινης περιοχής, ενώ οι μέγιστη συγκέντρωση δεν είναι πάνω από την κίτρινη περιοχή. Χορηγώντας στη συνέχεια δεύτερη δόση 400 mg , οι ασθενείς φτάνουν αμέσως στην επιθυμητή σταθεροποιημένη κατάσταση και με τη δόση συντήρησης επίσης στα 400 mg BID διατηρούν τις συγκεντρώσεις σταθερές εντός της κίτρινης περιοχής καθόλη τη διάρκεια θεραπείας. Συνεπώς αυτό το δοσολογικό σχήμα θεωρείται ως το καταλληλότερο για ασθενείς με 30% μειωμένη ηπατική λειτουργία.



Σχήμα 14. Προτεινόμενα νέα δοσολογικά σχήματα για το Favipiravir σε ασθενείς με 50% μειωμένη ηπατική λειτουργία. Group 1: ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, έλαβαν το ήπιο δοσολογικό σχήμα LD:1600mg BID και MD: 600mg BID. Η κίτρινη περιοχή δείχνει το επιθυμητό εύρος συγκεντρώσεων στην σταθεροποιημένη κατάσταση.

Group 2: ασθενείς με 50% μειωμένη ηπατική λειτουργία, έλαβαν το δοσολογικό σχήμα LD:800mg BID, MD:300 mg BID.

Group 3: ασθενείς με 50% μειωμένη ηπατική λειτουργία, έλαβαν το δοσολογικό σχήμα LD:600mg BID, MD:300 mg BID.

Group 4: ασθενείς με 50% μειωμένη ηπατική λειτουργία, έλαβαν το δοσολογικό σχήμα LD:800mg αρχικά και 300mg μετά από 12 ώρες, MD:300 mg BID.

Key: LD: δόση φόρτιση. MD: δόση συντήρησης. BID: δις ημερησίως, ανά 12ώρο. Η μαύρη γραμμή απεικονίζει τη μέση τιμή και η μπλε περιοχή απεικονίζει από το 5ο έως το 95ο εκατοστημόριο των προβλεπόμενων από το μοντέλο συγκεντρώσεων.

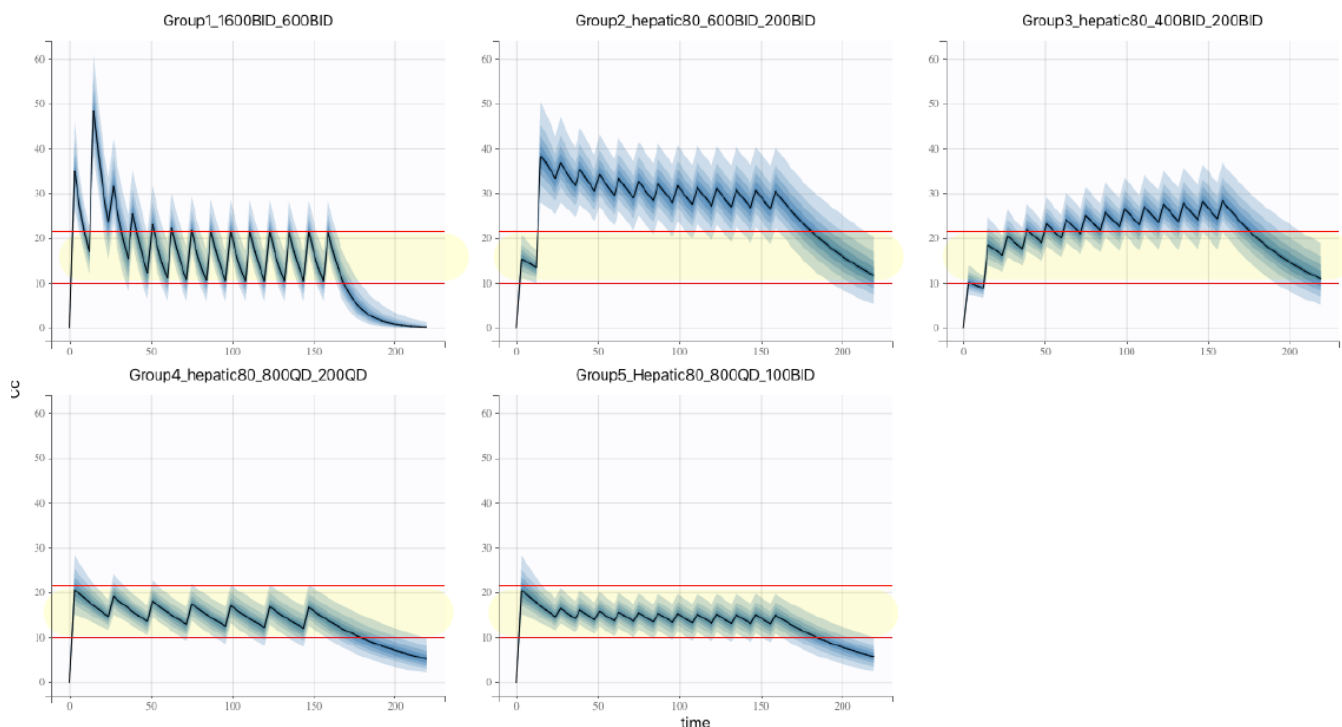
Στο σχήμα 14 φαίνονται οι προσομοιώσεις ασθενών με φυσιολογική (Group 1) και 50% μειωμένη ηπατική λειτουργία (Group2,3,4) που έλαβαν διαφορετικά δοσολογικά σχήματα, ώστε να πετύχουν

στην σταθεροποιημένη κατάσταση εύρος συγκεντρώσεων από $C_{min}=10,7 \mu\text{g/ml}$ έως $C_{ss}=23,3 \mu\text{g/ml}$. Το επιθυμητό εύρος συγκεντρώσεων απεικονίζεται στην εικόνα με κίτρινο χρώμα.

Το Group 2 (50% μειωμένη ηπατική λειτουργία) έλαβε το δοσολογικό σχήμα LD:800mg BID ως δόση φόρτισης και MD:300 mg BID ως δόση συντήρησης. Σε αυτή την ομάδα ασθενών δοκιμάσαμε να χορηγήσουμε τη μισή δόση φόρτισης και τη μισή δόση συντήρησης σε σχέση με το ήπιο δοσολογικό σχήμα αναφοράς LD:1600mg BID και MD: 600mg BID. Όπως φαίνεται και στην εικόνα με τη δόση συντήρησης στα 300 mg δις ημερησίως, όντως επιτυγχάνονται οι επιθυμητές συγκεντρώσεις στην σταθεροποιημένη κατάσταση, καθώς τόσο οι μέγιστες, όσο και οι ελάχιστες συγκεντρώσεις είναι εντός της κίτρινης περιοχής. Όμως όπως φαίνεται και στο σχήμα 14, μετά τη δόση φόρτισης οι συγκεντρώσεις είναι πάνω από την κίτρινη περιοχή, επομένως η δόση φόρτισης είναι υψηλότερη από ότι χρειάζεται. Γι' αυτό στην επόμενη προσομοίωση δοκιμάστηκε η μείωση της δόσης φόρτισης.

Το Group 3 (50% μειωμένη ηπατική λειτουργία) έλαβε το δοσολογικό σχήμα LD:600mg BID ως δόση φόρτισης και MD:300 mg BID ως δόση συντήρησης. Σε αυτή την ομάδα ασθενών δοκιμάστηκε η χορήγηση μειωμένης δόσης φόρτισης. Όπως φαίνεται και στο σχήμα, με αυτή τη δόση φόρτισης, οι συγκεντρώσεις εντός της κίτρινης περιοχής επιτυγχάνονται από την δεύτερη μέρα θεραπείας, σε αντίθεση με το Group 2 που επιτυγχάνονται από την τρίτη μέρα θεραπείας. Όμως οι προσομοιώσεις συνεχίστηκαν με στόχο την περαιτέρω βελτίωση του δοσολογικού σχήματος, ώστε να επιτυγχάνονται ακόμη γρηγορότερα συγκεντρώσεις εντός της κίτρινης περιοχής.

Το Group 4 (50% μειωμένη ηπατική λειτουργία) έλαβε το εξής δοσολογικό σχήμα: ως δόση εφόδου δόθηκαν 800mg και στη συνέχεια ως δόση συντήρησης 300mg ανά 12ώρο. Δηλαδή την 1^η μέρα θεραπείας χορηγούνται την ώρα μηδέν 800 mg και μετά από 12 ώρες 300 mg. Την 2^η μέρα θεραπείας χορηγούνται 300 mg BID, ανά 12ώρο. Όπως φαίνεται και στο σχήμα με αυτό το δοσολογικό σχήμα οι ασθενείς πετυχαίνουν συγκεντρώσεις εντός της κίτρινης περιοχής από την πρώτη κιόλας δόση και διατηρούν σταθερά συγκεντρώσεις εντός της καθόλη την διάρκεια της θεραπείας τους. Συνεπώς αυτό το δοσολογικό σχήμα θεωρείται το καταλληλότερο για ασθενείς με 50% μειωμένη ηπατική λειτουργία.



Σχήμα 15. Προτεινόμενα νέα δοσολογικά σχήματα για το Favipiravir σε ασθενείς με 80% μειωμένη ηπατική λειτουργία. Group 1: ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, έλαβαν το ήπιο δοσολογικό σχήμα LD:1600mg BID και MD: 600mg BID. Η κίτρινη περιοχή δείχνει το επιθυμητό εύρος συγκεντρώσεων στην σταθεροποιημένη κατάσταση.

Group 2: ασθενείς με 80% μειωμένη ηπατική λειτουργία, έλαβαν το δοσολογικό σχήμα LD:600mg BID, MD:200 mg BID.

Group 3: ασθενείς με 80% μειωμένη ηπατική λειτουργία, έλαβαν το δοσολογικό σχήμα LD:400mg BID, MD:200 mg BID.

Group 4: ασθενείς με 80% μειωμένη ηπατική λειτουργία, έλαβαν το δοσολογικό σχήμα LD:800mg QD, MD:200 mg QD.

Group 5: ασθενείς με 80% μειωμένη ηπατική λειτουργία, έλαβαν το δοσολογικό σχήμα LD:800mg QD, MD:100 mg BID.

Key: LD: δόση φόρτισης. MD: δόση συντήρησης. QD: μια φορά ημερησίως. BID: δις ημερησίως, ανά 12ώρο. Η μαύρη γραμμή απεικονίζει τη μέση τιμή και η μπλε περιοχή απεικονίζει από το 5ο έως το 95ο εκατοστημόριο των προβλεπόμενων από το μοντέλο συγκεντρώσεων.

Στο σχήμα 15 φαίνονται οι προσομοιώσεις ασθενών με φυσιολογική (Group 1) και 80% μειωμένη ηπατική λειτουργία (Group 2,3,4,5) που έλαβαν διαφορετικά δοσολογικά σχήματα, ώστε να πετύχουν στην σταθεροποιημένη κατάσταση εύρος συγκεντρώσεων από $C_{min}=10,7 \mu\text{g/ml}$ έως $C_{ss}=23,3 \mu\text{g/ml}$. Το επιθυμητό εύρος συγκεντρώσεων απεικονίζεται στην εικόνα με κίτρινο χρώμα.

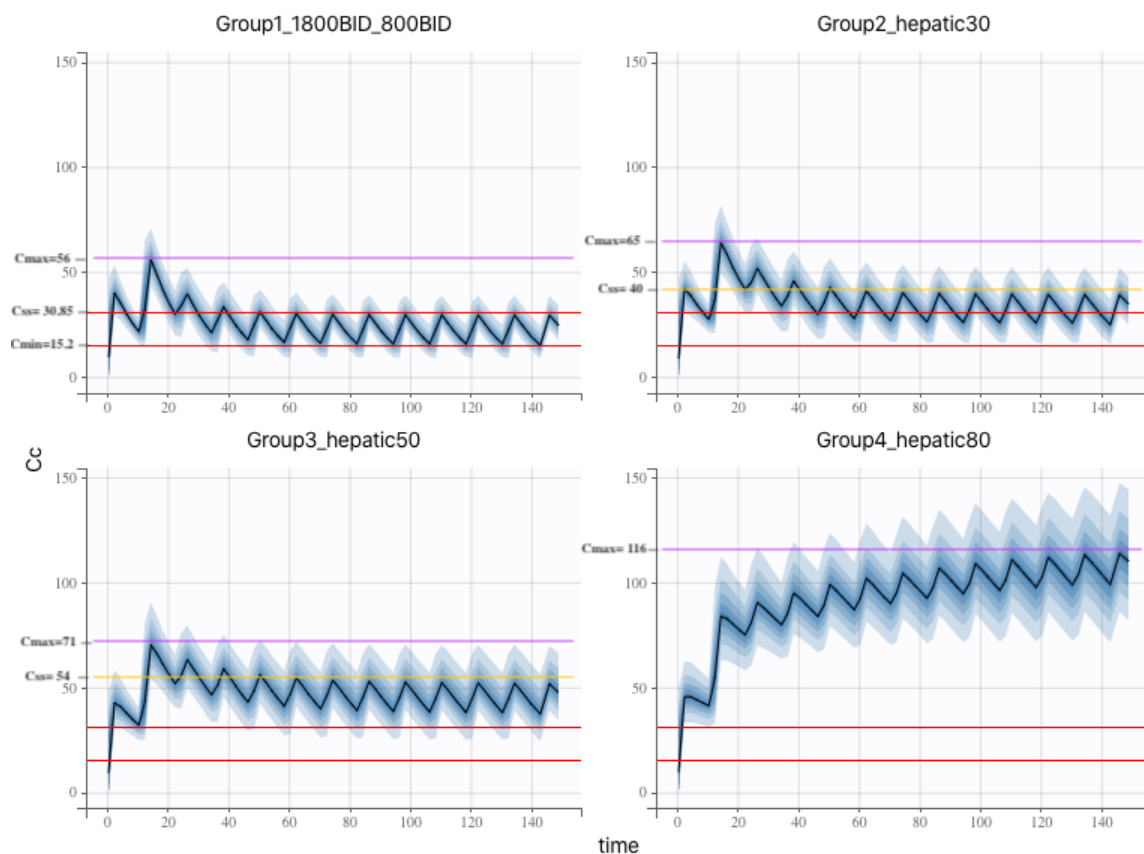
Το Group 2 (80% μειωμένη ηπατική λειτουργία) έλαβε το δοσολογικό σχήμα LD:600mg BID ως δόση φόρτισης και MD:200 mg BID ως δόση συντήρησης. Όπως φαίνεται και στο σχήμα, αυτή η δόση φόρτισης είναι πολύ μεγάλη και προκαλεί συγκέντρωση στο αίμα πολύ πάνω από την επιθυμητή κίτρινη περιοχή. Συνεπώς στην επόμενη προσομοίωση δοκιμάστηκε η μείωση της δόσης φόρτισης.

Το Group 3 (80% μειωμένη ηπατική λειτουργία) έλαβε το δοσολογικό σχήμα LD:400mg BID ως δόση φόρτισης και MD:200 mg BID ως δόση συντήρησης. Όπως φαίνεται στο σχήμα, μετά την χορήγηση της πρώτης δόσης των 400 mg την ώρα μηδέν η ελάχιστη συγκέντρωση που πετυχαίνουν οι ασθενείς είναι κάτω από την κίτρινη περιοχή, ενώ μετά την 1^η δόση 400 mg την ώρα 12, τόσο η μέγιστη όσο και η ελάχιστη συγκέντρωση είναι εντός της κίτρινης περιοχής. Συνεπώς θεωρήθηκε ότι η δόση εφόδου των 800 mg συνολικά επαρκεί για να πετύχει τις επιθυμητές συγκεντρώσεις, αλλά θα έχει καλύτερα αποτελέσματα αν δοθεί άπαξ. Επίσης η δόση συντήρησης προκαλεί συσσώρευση του φαρμάκου στον οργανισμό, γιατί όπως φαίνεται και στο σχήμα οι συγκεντρώσεις στο αίμα συνεχώς αυξάνονται. Επομένως θεωρήθηκε ότι πρέπει να μειωθεί.

Το Group 4 (80% μειωμένη ηπατική λειτουργία) έλαβε το δοσολογικό σχήμα LD:800mg QD ως δόση φόρτισης και MD:200 mg QD ως δόση συντήρησης. Σε αυτή την ομάδα ασθενών χορηγήθηκαν οι δόσεις μια φορά ημερησίως. Όπως φαίνεται και στο σχήμα 15, η δόση φόρτισης πετυχαίνει αμέσως συγκεντρώσεις εντός της κίτρινης περιοχής και η δόση συντήρησης διατηρεί τις επιθυμητές συγκεντρώσεις σταθερές καθόλη τη διάρκεια θεραπείας. Επίσης επειδή η χορήγηση του φαρμάκου γίνεται μια φορά ημερησίως, αυτό το σχήμα είναι ευκολότερο ως προς την συμμόρφωση και μειώνεται η πιθανότητα φαρμακευτικού λάθους.

Το Group 5 (80% μειωμένη ηπατική λειτουργία) έλαβε το δοσολογικό σχήμα LD:800mg QD ως δόση φόρτισης και MD:100 mg BID ως δόση συντήρησης. Σε αυτή την ομάδα ασθενών χορηγήθηκε η ίδια δόση φόρτισης, αλλά η δόση συντήρησης δόθηκε δις ημερησίως. Με αυτόν τον τρόπο οι ασθενείς εμφανίζουν μικρότερες διακυμάνσεις μεταξύ των ελάχιστων και μέγιστων συγκεντρώσεων στο αίμα. Όμως επειδή τόσο οι συγκεντρώσεις του Group 4, όσο και του Group 5 είναι εντός της κίτρινης περιοχής, θα προτιμηθεί το δοσολογικό σχήμα του Group 4 λόγω της κλινικής ευκολίας που προσφέρει.

Συνεπώς το δοσολογικό σχήμα LD:800mg QD ως δόση φόρτισης και MD:200 mg QD ως δόση συντήρησης θεωρείται το καταλληλότερο για ασθενείς με 80% μειωμένη ηπατική λειτουργία.



Σχήμα 16. Προσομοίωση του δοσολογικού σχήματος LD:1800mg BID, MD:800 mg BID σε ασθενείς με φυσιολογική και μειούμενη ηπατική λειτουργία. Σε όλα τα Groups ασθενών χορηγήθηκε το δοσολογικό σχήμα LD:1800mg BID, MD:800 mg BID. Group 1: ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Group 2: ασθενείς με 30% μειωμένη ηπατική λειτουργία. Group 3: ασθενείς με 50% μειωμένη ηπατική λειτουργία. Group 4: ασθενείς με 80% μειωμένη ηπατική λειτουργία.

Οι κόκκινες γραμμές δείχνουν το επιθυμητό εύρος συγκεντρώσεων στην σταθεροποιημένη κατάσταση.

Key: LD:δόση φόρτισης. MD:δόση συντήρησης. BID:δισ ημερησίως, ανά 12ώρο. Η μαύρη γραμμή απεικονίζει τη μέση τιμή και η μπλε περιοχή απεικονίζει από το 5ο έως το 95ο εκατοστημόριο των προβλεπόμενων από το μοντέλο συγκεντρώσεων.

Στο σχήμα 16 προσομοιώθηκε σε όλες τις ομάδες ασθενών το «μέτριο» δοσολογικό σχήμα: LD:1800mg BID και MD: 800mg BID, όπου LD είναι η δόση φόρτισης την 1^η μέρα θεραπείας και MD η δόση συντήρησης. Το συγκεκριμένο δοσολογικό σχήμα έχει πάρει έγκριση στην Ινδία για την COVID-19 και είναι από τα πιο συχνά δοκιμαζόμενα σχήματα σε κλινικές μελέτες.

Το Group 1 που έχει φυσιολογική ηπατική λειτουργία εμφάνισε μέγιστη συγκέντρωση Cmax=56 µg/ml, μέγιστες συγκεντρώσεις στην σταθεροποιημένη κατάσταση C_{ss}=30.85 µg/ml και ελάχιστες συγκεντρώσεις στην σταθεροποιημένη κατάσταση C_{min,ss}=15.2 µg/ml. Αυτό το group ασθενών ορίζει και το επιθυμητό εύρος συγκεντρώσεων στην σταθεροποιημένη κατάσταση, το οποίο απεικονίζεται στο σχήμα 16 με τις κόκκινες γραμμές.

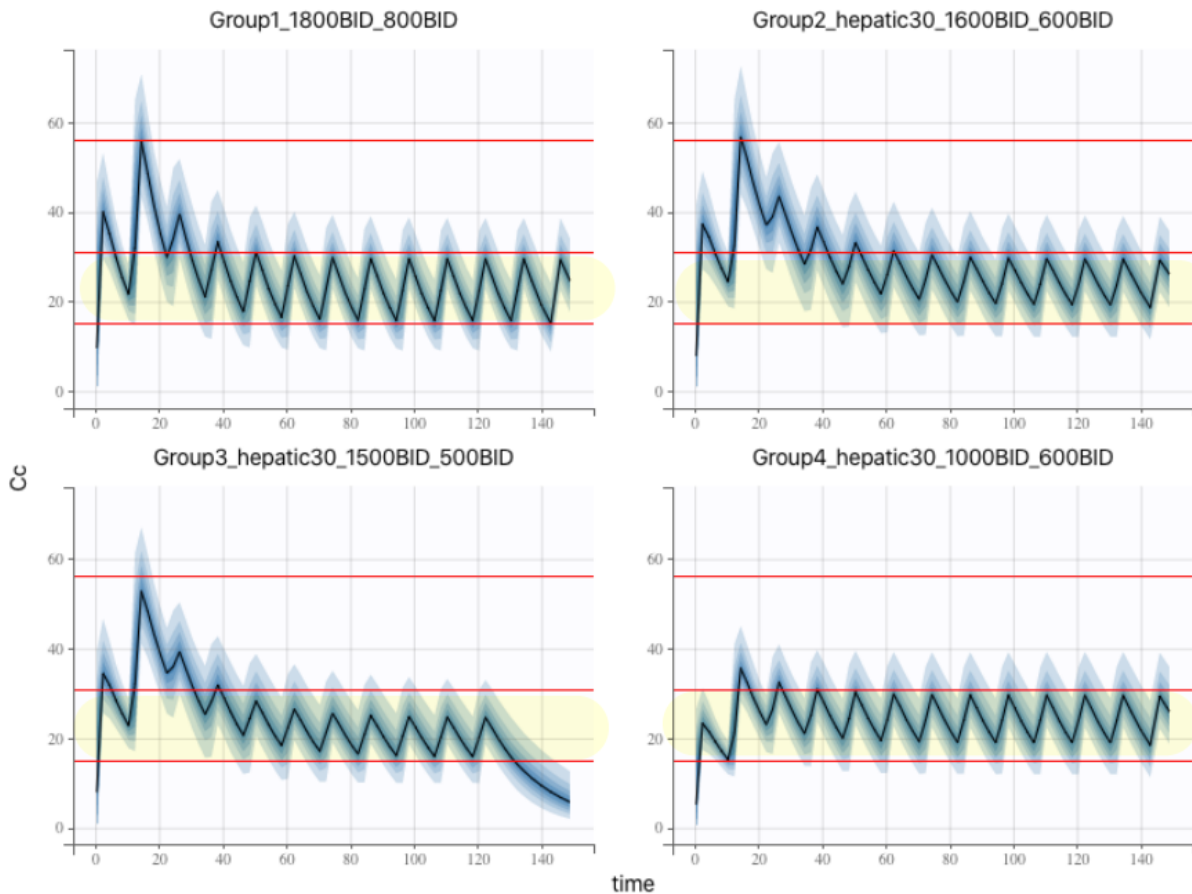
Το Group 2 (30% μειωμένη ηπατική λειτουργία) εμφάνισε $C_{max}=65$ $\mu\text{g/ml}$ και $C_{ss}=40$ $\mu\text{g/ml}$ στην σταθεροποιημένη κατάσταση. Συνεπώς το Group 2 εμφάνισε περίπου 30% αύξηση στην C_{ss} σε σχέση με το Group 1.

Το Group 3 (50% μειωμένη ηπατική λειτουργία) εμφάνισε $C_{max}=71$ $\mu\text{g/ml}$ και $C_{ss}=54$ $\mu\text{g/ml}$ στην σταθεροποιημένη κατάσταση. Συνεπώς το Group 3 εμφάνισε περίπου 75% αύξηση στην C_{ss} σε σχέση με το Group 1.

Το Group 4 (80% μειωμένη ηπατική λειτουργία) εμφάνισε $C_{max}=116$ $\mu\text{g/ml}$ και είναι εμφανές και στο σχήμα, ότι δεν έχει φτάσει στην σταθεροποιημένη κατάσταση την 7^η ημέρα θεραπείας καθώς οι συγκεντρώσεις του φαρμάκου συνεχώς αυξάνονται.

Συνεπώς πρέπει να τροποποιηθεί το δοσολογικό σχήμα σε ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία.

Παρακάτω θα προσομοιωθούν οι δόσεις που πρέπει να χορηγηθούν σε κάθε ομάδα ασθενών, ώστε να πετύχουν συγκεντρώσεις στην σταθεροποιημένη κατάσταση όμοιες με του Group 1 (φυσιολογική ηπατική λειτουργία).



Σχήμα 17. Προτεινόμενα νέα δοσολογικά σχήματα για το Favipiravir σε ασθενείς με 30% μειωμένη ηπατική λειτουργία. Group 1: ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, που έλαβαν το μέτριο δοσολογικό σχήμα LD:1800 BID mg, MD:800 mg BID. Η κίτρινη περιοχή δείχνει το επιθυμητό εύρος συγκεντρώσεων στην σταθεροποιημένη κατάσταση. Group 2: ασθενείς με 30% μειωμένη ηπατική λειτουργία, έλαβαν το δοσολογικό σχήμα LD:1600 BID mg, MD:600 mg BID. Group 3: ασθενείς με 30% μειωμένη ηπατική λειτουργία, έλαβαν το δοσολογικό σχήμα LD:1500 BID mg, MD:500 mg BID. Group 4: ασθενείς με 30% μειωμένη ηπατική λειτουργία, έλαβαν το δοσολογικό σχήμα LD:1000 BID mg, MD:600 mg BID. Key: LD:δόση φόρτισης. MD:δόση συντήρησης. BID:δισ ημερησίως, ανά 12ώρο. Η μαύρη γραμμή απεικονίζει τη μέση τιμή και η μπλε περιοχή απεικονίζει από το 5ο έως το 95ο εκατοστημόριο των προβλεπόμενων από το μοντέλο συγκεντρώσεων.

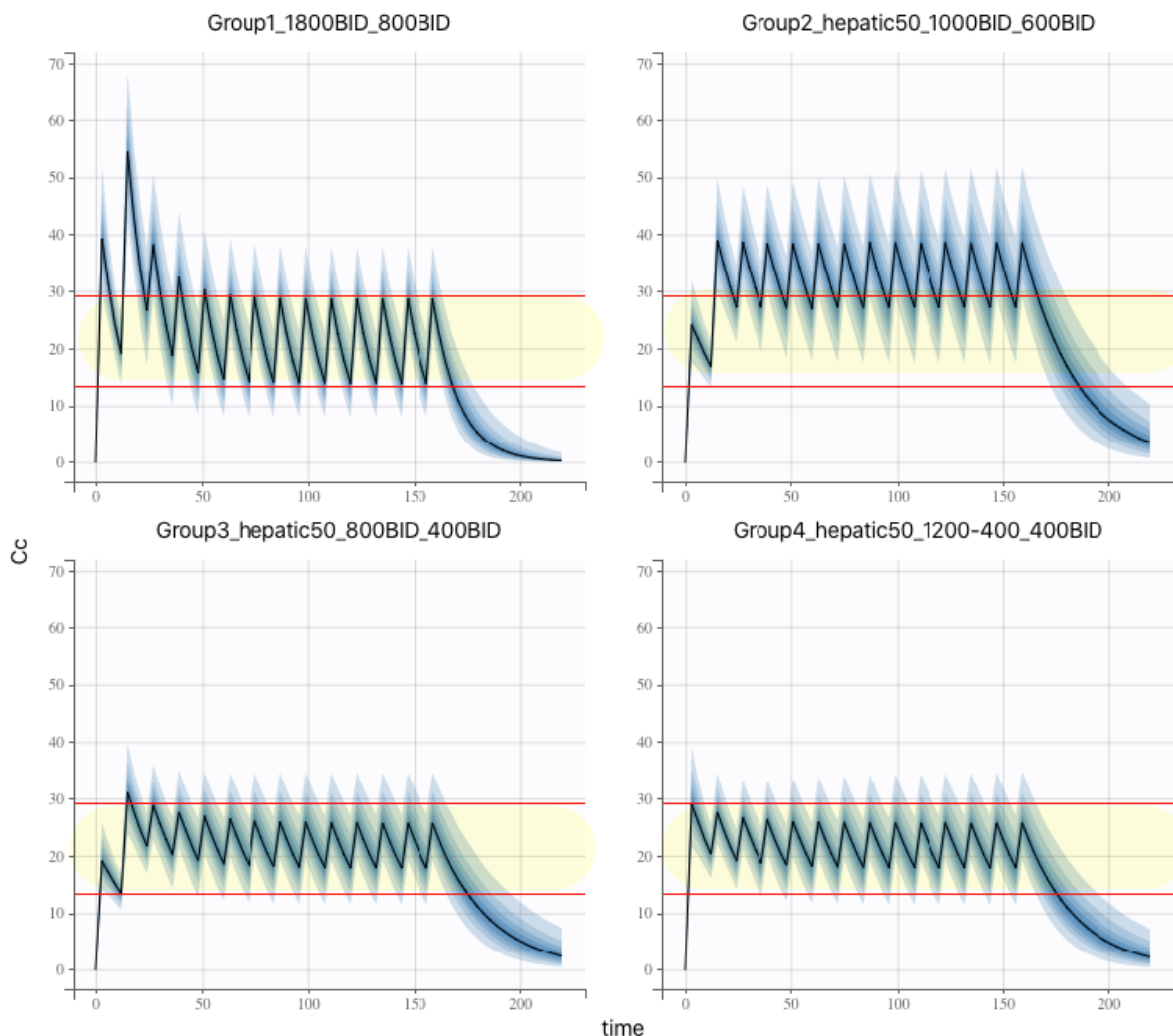
Στο σχήμα 17 προσομοιώθηκαν ασθενείς με 30% μειωμένη ηπατική λειτουργία που έλαβαν διαφορετικά δοσολογικά σχήματα, ώστε να βρεθεί εκείνο που πετυχαίνει συγκεντρώσεις όμοιες με αυτές του Group 1 (φυσιολογική ηπατική λειτουργία) στην σταθεροποιημένη κατάσταση. Το επιθυμητό εύρος συγκεντρώσεων φαίνεται με κίτρινο χρώμα.

Το Group 2 (30% μειωμένη ηπατική λειτουργία) έλαβε το «ήπιο» δοσολογικό σχήμα LD:1600mg BID, MD:600 mg BID. Παρατηρείται στο σχήμα, ότι με δόση φόρτισης 1600mg δισ ημερησίως οι συγκεντρώσεις είναι πάνω από την κίτρινη περιοχή για μεγάλο χρονικό διάστημα και η

σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνεται περίπου 60 ώρες μετά την 1^η δόση. Γι' αυτό το λόγο συνεχίστηκαν οι προσομοιώσεις με ένα χαμηλότερο δοσολογικό σχήμα.

Το Group 3 (30% μειωμένη ηπατική λειτουργία) έλαβε το χαμηλότερο δοσολογικό σχήμα LD:1500mg BID, MD:500 mg BID. Φαίνεται ότι και με αυτό το δοσολογικό σχήμα επιτυγχάνονται συγκεντρώσεις εντός της κίτρινης περιοχής, με τη διαφορά όμως ότι οι μέσες συγκεντρώσεις στην σταθεροποιημένη κατάσταση είναι χαμηλότερες σε σχέση με του Group2, κάτι που μπορεί να μειώσει την πιθανότητα αποτελεσματικότητας του φαρμάκου. Επίσης η δόση φόρτισης επιδέχεται περαιτέρω μείωσης.

Το Group 4 (30% μειωμένη ηπατική λειτουργία) έλαβε το πιο χαμηλό δοσολογικό σχήμα LD:1000 mg BID, MD:600 mg BID. Φαίνεται ότι με αυτή τη δόση φόρτισης οι ασθενείς πετυχαίνουν γρήγορα συγκεντρώσεις στην σταθεροποιημένη κατάσταση όμοιες με του Group1. Επίσης δεν προκύπτουν συγκεντρώσεις πάνω από την κίτρινη περιοχή για μεγάλο χρονικό διάστημα, κάτι που μειώνει τις πιθανότητες εμφάνισης οξείας τοξικότητας. Επειδή στην βιβλιογραφία αναφέρεται ότι το φάρμακο μπορεί να αυξήσει τα ηπατικά ένζυμα και να εμφανίσει ηπατοτοξικότητα είναι σημαντικό να μειωθεί όσο το δυνατό αυτή η πιθανότητα σε ασθενείς με ήδη μειωμένη ηπατική λειτουργία. Συνεπώς αυτό το δοσολογικό σχήμα θεωρείται το καταλληλότερο για ασθενείς με 30% μειωμένη ηπατική λειτουργία.



Σχήμα 18. Προτεινόμενα νέα δοσολογικά σχήματα για το Favipiravir σε ασθενείς με 50% μειωμένη ηπατική λειτουργία. Group 1: ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, έλαβαν το δοσολογικό σχήμα LD:1800mg BID, MD:800 mg BID. Η κίτρινη περιοχή δείχνει το επιθυμητό εύρος συγκεντρώσεων στην σταθεροποιημένη κατάσταση. Group 2: ασθενείς με 50% μειωμένη ηπατική λειτουργία, έλαβαν το δοσολογικό σχήμα LD:1000mg BID, MD:600 mg BID. Group 3: ασθενείς με 50% μειωμένη ηπατική λειτουργία, έλαβαν το δοσολογικό σχήμα LD:800 mg BID, MD:400 mg BID. Group 4: ασθενείς με 50% μειωμένη ηπατική λειτουργία, έλαβαν το δοσολογικό σχήμα LD:1200mg και 400mg μετά από 12 ώρες, MD:400 mg BID.

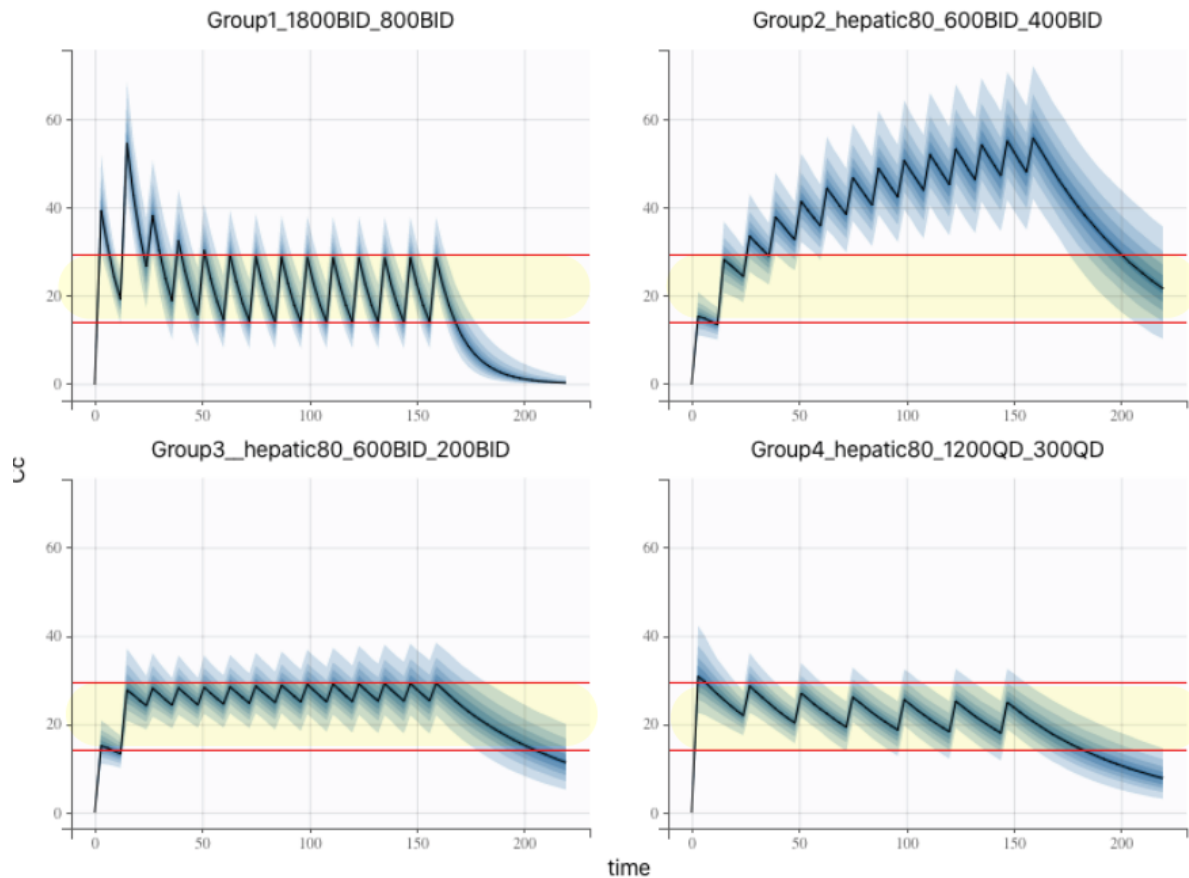
Key: LD: δόση φόρτισης. MD: δόση συντήρησης. BID: δις ημερησίως, ανά 12 ώρο. Η μαύρη γραμμή απεικονίζει τη μέση τιμή και η μπλε περιοχή απεικονίζει από το 5ο έως το 95ο εκατοστημόριο των προβλεπόμενων από το μοντέλο συγκεντρώσεων.

Στο σχήμα 18 προσομοιώθηκαν ασθενείς με φυσιολογική και με 50% μειωμένη ηπατική λειτουργία που έλαβαν διαφορετικά δοσολογικά σχήματα, ώστε να βρεθεί εκείνο που πετυχαίνει συγκεντρώσεις όμοιες με αυτές του Group 1 (φυσιολογική ηπατική λειτουργία) στην σταθεροποιημένη κατάσταση. Το επιθυμητό εύρος συγκεντρώσεων φαίνεται με κίτρινο χρώμα.

Το Group 2 έλαβε το δοσολογικό σχήμα LD:1000mg BID ως δόση φόρτισης και MD:500 mg BID ως δόση συντήρησης. Όπως φαίνεται στην εικόνα με αυτή τη δοσολογία οι ασθενείς πετυχαίνουν συγκεντρώσεις στην σταθεροποιημένη κατάσταση υψηλότερες από το Group 1, είναι δηλαδή εκτός της κίτρινης περιοχής. Συνεπώς αυτό το δοσολογικό σχήμα κρίνεται ακατάλληλο για ασθενείς με 50% μειωμένη ηπατική λειτουργία. Στη συνέχεια στο Group 3 προσομοιώθηκε ένα δοσολογικό σχήμα λίγο χαμηλότερο.

Το Group 3 έλαβε το δοσολογικό σχήμα LD:800mg BID, MD:400 mg BID. Όπως φαίνεται και στο σχήμα 18, το Group 3 πέτυχε συγκεντρώσεις στην σταθεροποιημένη κατάσταση εντός της κίτρινης περιοχής, συνεπώς η δόση συντήρησης στα 400 mg κρίνεται κατάλληλη. Η δόση φόρτισης στα 800mg BID προσέφερε γρήγορη επίτευξη της σταθεροποιημένης κατάστασης και δεν αύξησε τις συγκεντρώσεις πολύ πάνω από την κίτρινη περιοχή. Συνεπώς αυτό το δοσολογικό σχήμα είναι κατάλληλο. Όμως όπως φαίνεται στο σχήμα 18, μετά την 1^η δόση των 800 mg ένα χαμηλό ποσοστό ασθενών, που φαίνονται με μπλε χρώμα, σημείωσε ελάχιστες συγκεντρώσεις κάτω από την κίτρινη περιοχή. Για να βελτιωθεί αυτή η συνθήκη διενεργήθηκε μια ακόμα προσομοίωση που φαίνεται στο Group 4.

Το Group 4 έλαβε το δοσολογικό σχήμα LD:1200mg και 400 mg μετά από 12 ώρες ως δόση φόρτισης και εν συνεχεία MD:400 mg BID ως δόση συντήρησης. Σε αυτή την ομάδα ασθενών η δόση φόρτισης συνολικά πρέπει να είναι 1600 mg όπως και στο Group 3 (800mg BID), αλλά διαιρέθηκε σε δόσεις 3:1, δηλαδή χορηγήθηκαν αρχικά 1200 mg και μετά από 12 ώρες 400 mg. Με αυτό τον τρόπο, μετά την δόση εφόδου όλοι οι ασθενείς είχαν ελάχιστες συγκεντρώσεις εντός της κίτρινης περιοχής και εν συνεχεία διατήρησαν την επιθυμητή συγκέντρωση στην σταθεροποιημένη κατάσταση. Συνεπώς αυτό το δοσολογικό σχήμα, κρίνεται ως το καταλληλότερο για ασθενείς με 50% μειωμένη ηπατική λειτουργία.



Σχήμα 19. Προτεινόμενα νέα δοσολογικά σχήματα για το Favipiravir σε ασθενείς με 80% μειωμένη ηπατική λειτουργία. Group 1: ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, έλαβαν το δοσολογικό σχήμα LD:1800 BID mg, MD:800 mg BID. Η κίτρινη περιοχή δείχνει το επιθυμητό εύρος συγκεντρώσεων στην σταθεροποιημένη κατάσταση. Group 2: ασθενείς με 80% μειωμένη ηπατική λειτουργία, έλαβαν το δοσολογικό σχήμα LD:600 mg BID, MD:400 mg BID. Group 3: ασθενείς με 80% μειωμένη ηπατική λειτουργία, έλαβαν το δοσολογικό σχήμα LD:600 mg BID, MD:200 mg BID. Group 4: ασθενείς με 80% μειωμένη ηπατική λειτουργία, έλαβαν το δοσολογικό σχήμα LD:1200mg QD, MD:300 mg QD.

Key: LD: δόση φόρτιση. MD: δόση συντήρησης. BID: δις ημερησίως, ανά 12ώρο. QD: μια φορά ημερησίως. Η μαύρη γραμμή απεικονίζει τη μέση τιμή και η μπλε περιοχή απεικονίζει από το 5ο έως το 95ο εκατοστημόριο των προβλεπόμενων από το μοντέλο συγκεντρώσεων.

Στο σχήμα 19 προσομοιώθηκαν ασθενείς με φυσιολογική και με 80% μειωμένη ηπατική λειτουργία που έλαβαν διαφορετικά δοσολογικά σχήματα, ώστε να βρεθεί εκείνο που πετυχαίνει συγκεντρώσεις όμοιες με αυτές του Group 1 (φυσιολογική ηπατική λειτουργία) στην σταθεροποιημένη κατάσταση.

Στο Group 1, ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, δόθηκε το εξής δοσολογικό σχήμα: LD:1800 mg BID, ως δόση εφόδου και MD:800 mg BID, ως δόση συντήρησης. Με αυτό το δοσολογικό σχήμα επιτεύχθηκαν συγκεντρώσεις στην σταθεροποιημένη κατάσταση από $C_{min_{ss}}=15.2 \mu\text{g/ml}$ έως $C_{ss}=30.85 \mu\text{g/ml}$. Αυτό το εύρος συγκεντρώσεων φαίνεται στο σχήμα 19 με κίτρινο χρώμα. Στόχος των Group 2,3,4 είναι να πετυχαίνουν συγκεντρώσεις στην σταθεροποιημένη κατάσταση εντός της κίτρινης περιοχής.

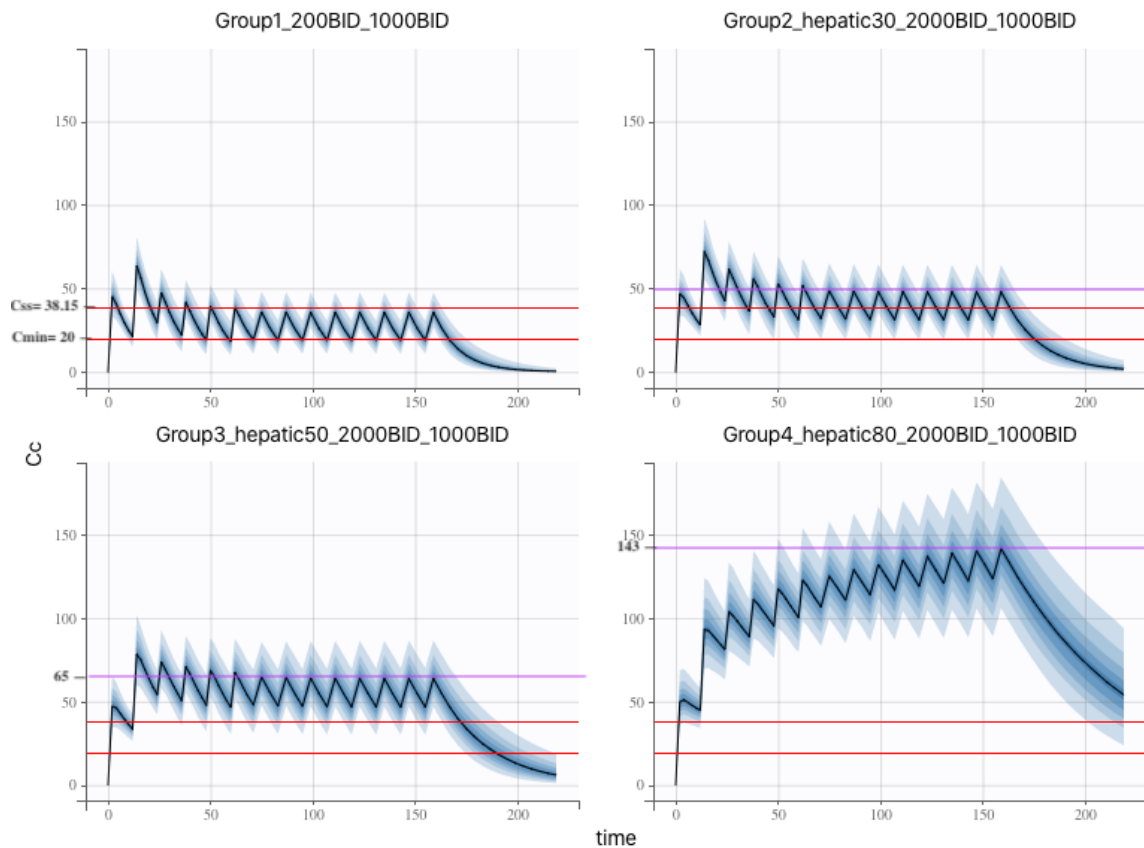
Το Group 2, ασθενείς με 80% μειωμένη ηπατική λειτουργία, έλαβαν το δοσολογικό σχήμα LD:600 mg BID, MD:400 mg BID. Όπως φαίνεται στο σχήμα 18, με αυτή τη δοσολογία η συγκέντρωση στο αίμα των ασθενών συνεχώς αυξάνεται, δηλαδή δεν επιτυγχάνεται σταθεροποιημένη κατάσταση εντός των 7 ημερών που απεικονίζονται στην προσομοίωση και υπάρχει συσσώρευση του φαρμάκου. Συνεπώς αυτό το δοσολογικό σχήμα κρίνεται ακατάλληλο για ασθενείς με 80% μειωμένη ηπατική λειτουργία.

Στο Group 3, ασθενείς με 80% μειωμένη ηπατική λειτουργία, προσομοιώθηκε ένα δοσολογικό σχήμα με τη μισή δόση συντήρησης, δηλαδή LD:600 mg BID και MD:200 mg BID, ώστε να επιτευχθεί σταθεροποιημένη κατάσταση μετά τη δόση εφόδου. Όπως φαίνεται και στο σχήμα 19, με αυτό το δοσολογικό σχήμα οι ασθενείς επιτυγχάνουν $C_{ss}=30.85$ μg/ml με τη δόση εφόδου και με τη δόση συντήρησης διατηρούν συγκεντρώσεις εντός της κίτρινης περιοχής. Όμως μετά την 1^η χορήγηση των 600 mg δεν επιτυγχάνουν όλοι οι ασθενείς συγκεντρώσεις εντός της κίτρινης περιοχής μειώνοντας έτσι την πιθανότητα αποτελεσματικότητας του φαρμάκου. Συνεπώς δοκιμάστηκε στη συνέχεια δοσολογικό σχήμα με δόση εφόδου 1200 mg εφάπαξ ώστε να επιτευχθεί συγκέντρωση εντός της κίτρινης περιοχής αμέσως. Επίσης δοκιμάστηκε η μείωση της δόσης συντήρησης και η χορήγησή της επίσης άπαξ ημερησίως, καθώς αυτό απλοποιεί το δοσολογικό σχήμα.

Στο Group 4, ασθενείς με 80% μειωμένη ηπατική λειτουργία, προσομοιώθηκε το δοσολογικό σχήμα: LD:1200 mg QD, ως δόση φόρτισης και MD:300 mg QD, ως δόση συντήρησης. Μειώθηκε δηλαδή η δόση συντήρησης κατά 100 mg σε σχέση με το Group 3, αλλά χορηγείται μια φορά τη μέρα. Η δόση φόρτισης παρέμεινε η ίδια, δηλαδή 1200mg, αλλά χορηγήθηκε και αυτή άπαξ ημερησίως. Όπως φαίνεται και στο σχήμα 19, με αυτό το δοσολογικό σχήμα οι ασθενείς πετυχαίνουν αμέσως μετά τη δόση φόρτισης συγκέντρωση εντός της κίτρινης περιοχής και με τη δόση συντήρησης διατηρούν σταθερές συγκεντρώσεις εντός της επιθυμητής κίτρινης περιοχής καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας. Συνεπώς αυτό το δοσολογικό σχήμα κρίνεται κατάλληλο για ασθενείς με 80% μειωμένη ηπατική λειτουργία.

Στην κλινική μελέτη Control of COVID-19 Outbreaks in Long Term Care (NCT04448119) δοκιμάζεται το δοσολογικό σχήμα LD:2000 mg BID, MD:1000 mg BID ως θεραπεία έναντι της COVID-19, όπου LD είναι η δόση φόρτισης και MD είναι η δόση συντήρησης. Επίσης δοκιμάζεται και το δοσολογικό σχήμα Day 1:1800 mg BID, Day 2-25: 800 mg BID ως σχήμα προφύλαξης έναντι της COVID-19. Παρακάτω θα προσομοιωθεί το θεραπευτικό σχήμα LD:2000 mg BID, MD:1000 mg BID σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία και σε ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία ώστε να προταθεί

η κατάλληλη τροποποίηση της δοσολογίας για αυτούς του ασθενείς. Το δοσολογικό σχήμα LD:2000 mg BID, MD:1000 mg BID μπορεί να θεωρηθεί ως «μέτριο-υψηλό».



Σχήμα 20. Προσομοίωση του δοσολογικού σχήματος LD:2000 mg BID, MD:1000 mg BID σε ασθενείς με φυσιολογική και μειούμενη ηπατική λειτουργία. Σε όλα τα Groups ασθενών χορηγήθηκε το δοσολογικό σχήμα. Group 1: ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Group 2: ασθενείς με 30% μειωμένη ηπατική λειτουργία. Group 3: ασθενείς με 50% μειωμένη ηπατική λειτουργία. Group 4: ασθενείς με 80% μειωμένη ηπατική λειτουργία. Οι κόκκινες ευθείες αναπαριστούν το θεραπευτικό εύρος που επιτυγχάνεται σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία όταν λάβουν το συγκεκριμένο δοσολογικό σχήμα.

Key: LD: δόση φόρτισης. MD: δόση συντήρησης. BID: δίδ ημερησίως, ανά 12ώρο. QD: μια φορά ημερησίως. Η μαύρη γραμμή απεικονίζει τη μέση τιμή και η μπλε περιοχή απεικονίζει από το 5ο έως το 95ο εκατοστημόριο των προβλεπόμενων από το μοντέλο συγκεντρώσεων.

Στο σχήμα 20 προσομοιώθηκαν τέσσερις ομάδες ασθενών με φυσιολογική (Group1) και μειούμενη ηπατική λειτουργία (Group2,3,4), τα οποία έλαβαν το εξής δοσολογικό σχήμα: LD:2000 mg BID, MD: 1000 mg BID, δηλαδή την 1^η μέρα έλαβαν 2000 mg favirivair ανά 12ώρο (δόση φόρτισης) και στη συνέχεια έλαβαν 1000 mg ανά 12ώρο (δόση συντήρησης).

Το Group 1 πέτυχε μέγιστη συγκέντρωση στην σταθεροποιημένη κατάσταση $C_{ss}=38.15 \mu\text{g/ml}$ και ελάχιστη συγκέντρωση στην σταθεροποιημένη κατάσταση $C_{min}=20 \mu\text{g/ml}$ όπως φαίνεται στο σχήμα.

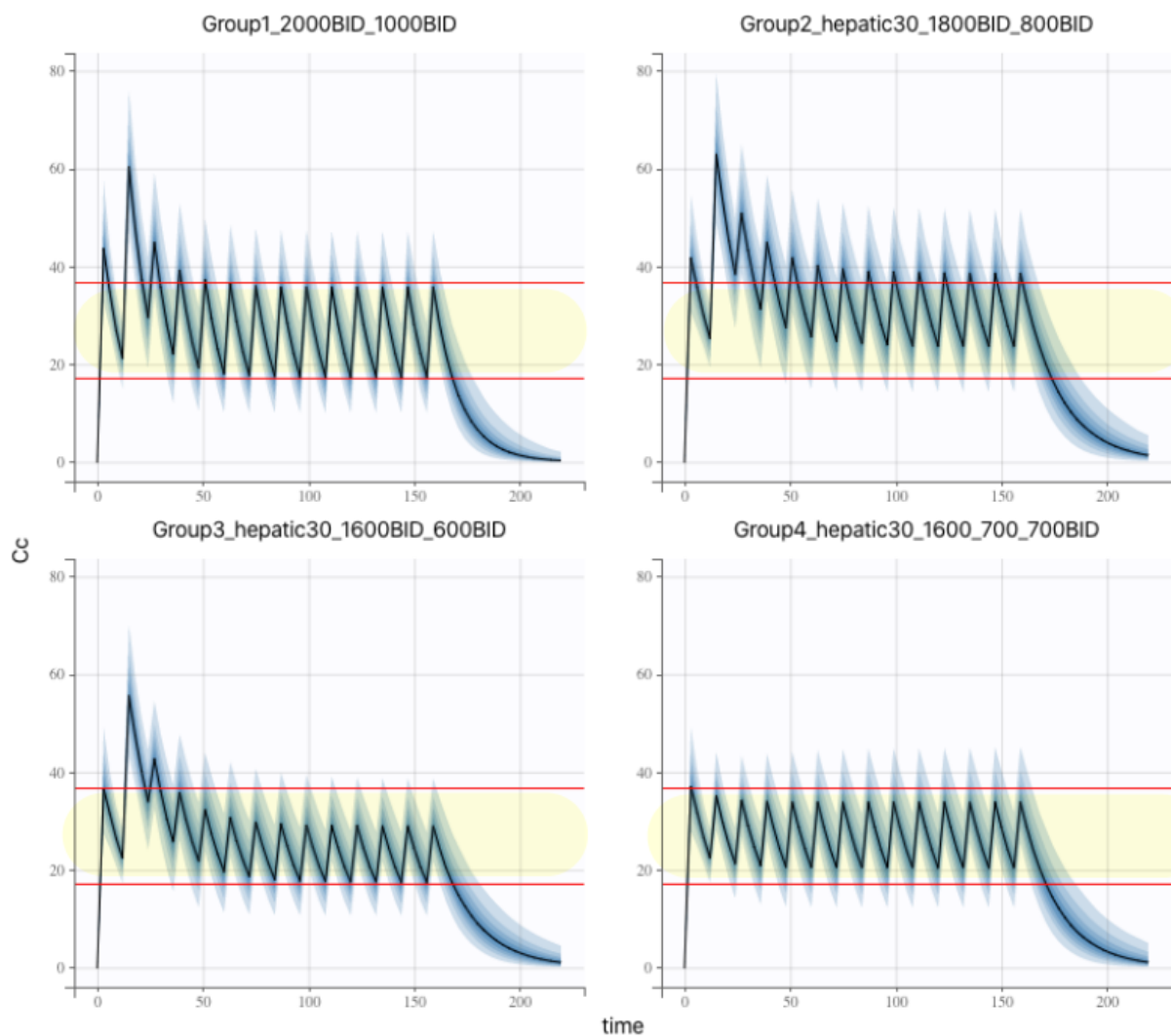
Οι κόκκινες γραμμές αναπαριστούν το θεραπευτικό εύρος που στοχεύεται σε όλους τους ασθενείς όταν λαμβάνουν το συγκεκριμένο δοσολογικό σχήμα.

Το Group 2 έχει 30% μειωμένη ηπατική λειτουργία, συνεπώς υπάρχει συσσώρευση του φαρμάκου στον οργανισμό και αυτό οδηγεί σε πιο υψηλές συγκεντρώσεις στην σταθεροποιημένη κατάσταση, $C_{ss}= 50$ $\mu\text{g/ml}$, όπως φαίνεται και στο σχήμα 20.

Το Group 3 έχει 50% μειωμένη ηπατική λειτουργία και πέτυχε συγκέντρωση στην σταθεροποιημένη κατάσταση $C_{ss}= 65$ $\mu\text{g/ml}$, η οποία είναι αρκετά υψηλότερη από αυτή του Group 1.

Το Group 4 έχει 80% μειωμένη ηπατική λειτουργία και όπως φαίνεται στο σχήμα 20 η συγκέντρωση στο αίμα συνεχώς αυξάνεται, δηλαδή δεν έφτασε στην σταθεροποιημένη κατάσταση μέχρι την 7^η ημέρα θεραπείας που προσομοιώθηκε. Η μέγιστη συγκέντρωση που πέτυχε την 7^η ημέρα είναι $C_{max}= 143$ $\mu\text{g/ml}$, η οποία είναι πολύ υψηλότερη από αυτή του Group 1 και πιθανώς να οδηγεί σε τοξικά επίπεδα.

Από το σχήμα 20 προκύπτει ότι πρέπει να τροποποιηθεί το δοσολογικό σχήμα σε ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία, ώστε να επιτευχθούν συγκεντρώσεις εντός του επιθυμητού εύρους 20 $\mu\text{g/ml}$ έως 38.15 $\mu\text{g/ml}$ που πετυχαίνει το Group 1. Γι' αυτό στο παρακάτω σχήμα 21 θα προσομοιωθούν διαφορετικά δοσολογικά σχήματα στα Group 2,3,4, ώστε να πετυχαίνουν αυτό το εύρος συγκεντρώσεων.



Σχήμα 21. Προτεινόμενα νέα δοσολογικά σχήματα για το Favipiravir σε ασθενείς με 30% μειωμένη ηπατική λειτουργία. Group 1: ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, που έλαβαν το «μέτριο-υψηλό» δοσολογικό σχήμα LD:2000mg BID, MD:1000 mg BID. Η κίτρινη περιοχή δείχνει το επιθυμητό εύρος συγκεντρώσεων στην σταθεροποιημένη κατάσταση. Group2: ασθενείς με 30% μειωμένη ηπατική λειτουργία, έλαβαν το δοσολογικό σχήμα LD:1800mg BID, MD:800 mg BID. Group3: ασθενείς με 30% μειωμένη ηπατική λειτουργία, έλαβαν το δοσολογικό σχήμα LD:1600mg BID, MD:600 mg BID. Group4: ασθενείς με 30% μειωμένη ηπατική λειτουργία, έλαβαν το δοσολογικό σχήμα LD:1600mg και 700mg μετά από 12 ώρες και δόση συντήρησης MD:500 mg BID.

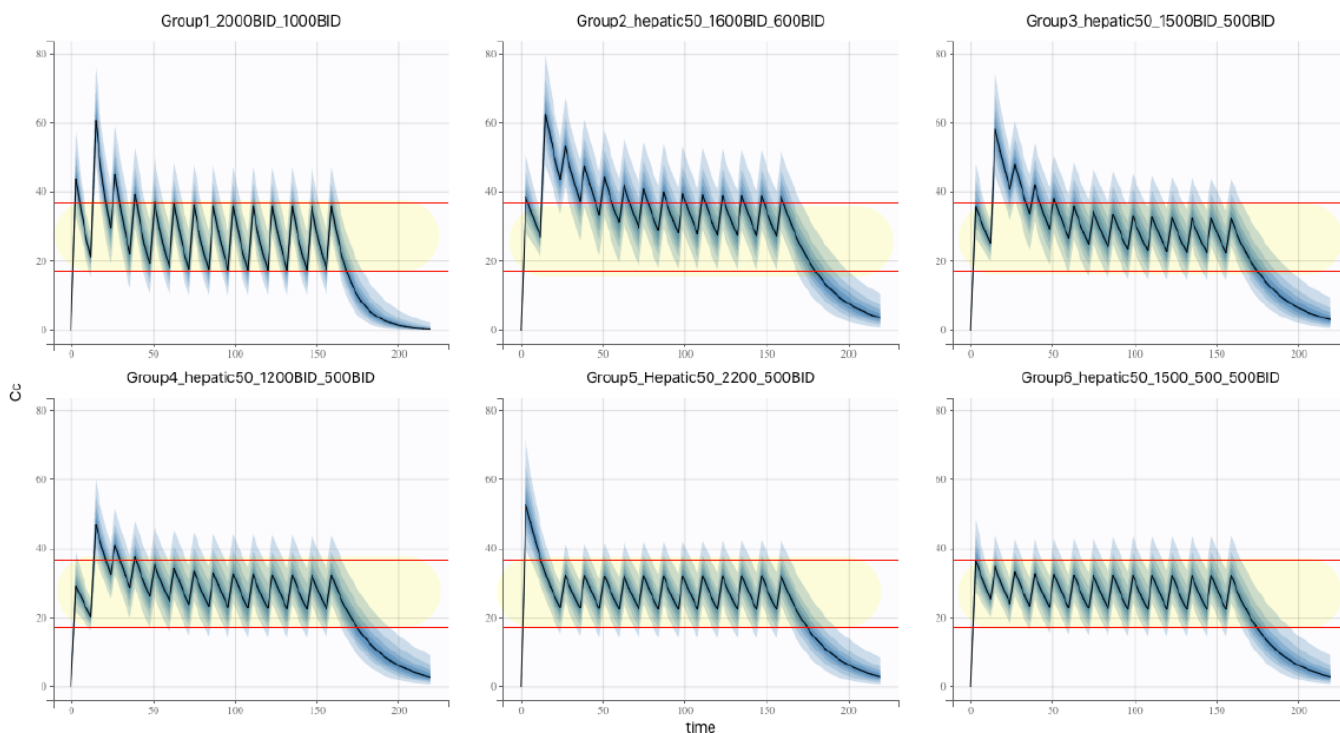
Key: LD: δόση φόρτιση. MD: δόση συντήρησης. BID: δις ημερησίως, ανά 12ώρο. QD: μια φορά ημερησίως. Η μαύρη γραμμή απεικονίζει τη μέση τιμή και η μπλε περιοχή απεικονίζει από το 5ο έως το 95ο εκατοστημόριο των προβλεπόμενων από το μοντέλο συγκεντρώσεων.

Στο σχήμα 21 προσομοιώθηκαν ασθενείς με 30% μειωμένη ηπατική λειτουργία που έλαβαν διαφορετικά δοσολογικά σχήματα, ώστε να βρεθεί εκείνο που πετυχαίνει συγκεντρώσεις όμοιες με αυτές του Group 1 (φυσιολογική ηπατική λειτουργία) στην σταθεροποιημένη κατάσταση. Το επιθυμητό εύρος συγκεντρώσεων φαίνεται στο σχήμα 21 με κίτρινο χρώμα.

Το Group 2 (30% μειωμένη ηπατική λειτουργία) έλαβε το «μέτριο» δοσολογικό σχήμα LD:1800mg BID, MD:800 mg BID. Όπως φαίνεται στο σχήμα 21, η δόση φόρτισης επιτυγχάνει C_{max} λίγο υψηλότερη από αυτή του Group 1 και οι συγκεντρώσεις στην σταθεροποιημένη κατάσταση είναι επίσης λίγο υψηλότερες. Συνεπώς συνεχίστηκαν οι προσομοιώσεις με μικρότερο δοσολογικό σχήμα στο Group 3.

Το Group 3 (30% μειωμένη ηπατική λειτουργία) έλαβε το «ήπιο» δοσολογικό σχήμα LD:1600mg BID, MD:600 mg BID. Όπως φαίνεται στο σχήμα οι συγκεντρώσεις στην σταθεροποιημένη κατάσταση είναι εντός της κίτρινης περιοχής, αλλά στα χαμηλότερα επίπεδα, γι' αυτό στην επόμενη προσομοίωση αυξήθηκε η δόση συντήρησης. Επίσης όπως φαίνεται και στο σχήμα 21, δεν χρειάζεται τόσο μεγάλη δόση φόρτισης για να επιτευχθεί γρήγορα η επιθυμητή συγκέντρωση στην σταθεροποιημένη κατάσταση, γι' αυτό στην επόμενη προσομοίωση μειώθηκε η δόση φόρτισης.

Το Group 4 (30% μειωμένη ηπατική λειτουργία) έλαβε το δοσολογικό σχήμα LD:1600mg και 700mg μετά από 12 ώρες, ως δόση φόρτισης και εν συνεχεία ως δόση συντήρησης MD:700 mg BID. Με τη δόση φόρτισης στα 1600 mg + 700 mg μετά από 12 ώρες επιτεύχθηκαν αρχικά συγκεντρώσεις εντός της κίτρινης περιοχής για όλους τους ασθενείς και χορηγώντας εν συνεχεία 700 mg επιτεύχθηκε αμέσως η σταθεροποιημένη κατάσταση. Με τη δόση συντήρησης στα 700 mg BID επιτεύχθηκαν ιδανικές συγκεντρώσεις στην σταθεροποιημένη κατάσταση εντός της κίτρινης περιοχής και διατηρήθηκαν σταθερές καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας. Συνεπώς αυτό το δοσολογικό σχήμα θεωρείται το καταλληλότερο για ασθενείς με 30% μειωμένη ηπατική λειτουργία.



Σχήμα 22. Προτεινόμενα νέα δοσολογικά σχήματα για το Favipiravir σε ασθενείς με 50% μειωμένη ηπατική λειτουργία.

Group 1: ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, που έλαβαν το “μέτριο-υψηλό δοσολογικό σχήμα” LD:2000mg BID, MD:1000 mg BID. Η κίτρινη περιοχή δείχνει το επιθυμητό εύρος συγκεντρώσεων στην σταθεροποιημένη κατάσταση. Group2: ασθενείς με 50% μειωμένη ηπατική λειτουργία, έλαβαν το δοσολογικό σχήμα LD:1600mg BID, MD:600 mg BID. Group3: ασθενείς με 50% μειωμένη ηπατική λειτουργία, έλαβαν το δοσολογικό σχήμα LD:1500mg BID, MD:500 mg BID. Group4: ασθενείς με 50% μειωμένη ηπατική λειτουργία, έλαβαν το δοσολογικό σχήμα LD:1200mg BID, MD:500 mg BID. Group5: ασθενείς με 50% μειωμένη ηπατική λειτουργία, έλαβαν το δοσολογικό σχήμα LD:2200mg QD, MD:500 mg BID. Group6: ασθενείς με 50% μειωμένη ηπατική λειτουργία, έλαβαν το δοσολογικό σχήμα LD:1500mg και στη συνέχεια 500mg μετά από 12ώρες και MD:500 mg BID.

Key: LD: δόση φόρτισης. MD: δόση συντήρησης. BID: δics ημερησίως, ανά 12ώρο. QD: μια φορά ημερησίως. Η μαύρη γραμμή απεικονίζει τη μέση τιμή και η μπλε περιοχή απεικονίζει από το 5ο έως το 95ο εκατοστημόριο των προβλεπόμενων από το μοντέλο συγκεντρώσεων

Στο σχήμα 22 προσομοιώθηκαν ασθενείς με 50% μειωμένη ηπατική λειτουργία που έλαβαν διαφορετικά δοσολογικά σχήματα, ώστε να βρεθεί εκείνο που πετυχαίνει συγκεντρώσεις όμοιες με αυτές του Group 1 (φυσιολογική ηπατική λειτουργία) στην σταθεροποιημένη κατάσταση. Το επιθυμητό εύρος συγκεντρώσεων στην σταθεροποιημένη κατάσταση φαίνεται με κίτρινο χρώμα.

Το Group 2 (50% μειωμένη ηπατική λειτουργία), έλαβε το δοσολογικό σχήμα LD:1600 mg BID και MD:600 mg BID. Όπως φαίνεται και στο σχήμα 22, οι συγκεντρώσεις που πέτυχε στην σταθεροποιημένη κατάσταση είναι ελαφρώς υψηλότερες από τις επιθυμητές και με τη δόση φόρτισης

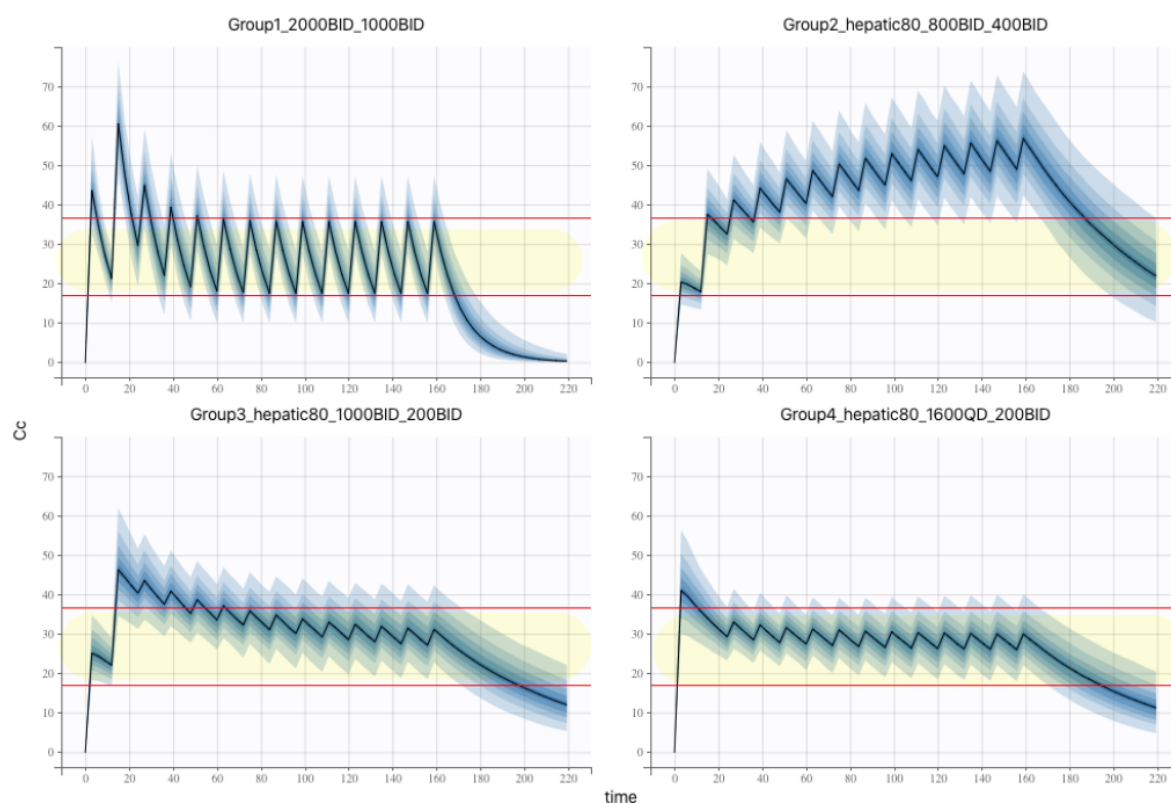
οι συγκεντρώσεις είναι για μεγάλο χρονικό διάστημα πάνω από την κίτρινη περιοχή. Συνεπώς στην επόμενη προσομοίωση μειώθηκε τόσο η δόση φόρτισης, όσο και η δόση συντήρησης.

Το Group 3 (50% μειωμένη ηπατική λειτουργία) έλαβε το μειωμένο δοσολογικό σχήμα LD:1500 mg BID, MD:500 mg BID. Όπως φαίνεται στο σχήμα οι συγκεντρώσεις στην σταθεροποιημένη κατάσταση είναι εντός της κίτρινης περιοχής, όμως η δόση φόρτισης είναι υψηλότερη από ότι χρειάζεται και γι' αυτό στην επόμενη προσομοίωση μειώθηκε κι άλλο.

Το Group 4 (50% μειωμένη ηπατική λειτουργία) έλαβε το εξής δοσολογικό σχήμα LD:1200mg BID, MD:500 mg BID. Μειώθηκε η δόση φόρτισης αλλά διατηρήθηκε η δόση συντήρησης στα 500 mg δις ημερησίως. Όπως φαίνεται και στο σχήμα 22, με αυτή τη δόση φόρτισης μειώθηκε ο χρόνος που οι συγκεντρώσεις είναι άνω της κίτρινης περιοχής και έτσι πιθανώς μειώνεται και ο κίνδυνος τοξικότητας. Συνεπώς αυτό το δοσολογικό σχήμα κρίνεται κατάλληλο για ασθενείς με 50% μειωμένη ηπατική λειτουργία. Παρόλα αυτά δοκιμάστηκαν κι άλλα δοσολογικά σχήματα για να βρεθεί αυτό που είναι πιθανώς το ασφαλέστερο.

Το Group 5 (50% μειωμένη ηπατική λειτουργία) έλαβε το εξής δοσολογικό σχήμα LD:2200mg QD, MD:500 mg BID. Σε αυτή την ομάδα ασθενών χορηγήθηκε εφάπαξ δόση φόρτισης την 1^η ημέρα της θεραπείας για να μειωθεί ο χρόνος άνω της κίτρινης περιοχής. Όμως δίνοντας μεγαλύτερη δόση εφάπαξ η μέγιστη συγκέντρωση μετά την 1^η δόση είναι υψηλότερη σε σχέση με του Group 4, όπως φαίνεται και στο σχήμα 22. Ένα ποσοστό ασθενών, που φαίνονται στην εικόνα με μπλε χρώμα, μπορεί να φτάσουν πολύ υψηλά επίπεδα με αυτή τη δοσολογία. Λαμβάνοντας υπόψιν ότι το φάρμακο έχει εμφανίσει ανεπιθύμητες ενέργειες στο ήπαρ, σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια αυτή η πιθανότητα πρέπει να μειωθεί στο ελάχιστο. Συνεπώς γι' αυτό το λόγο το συγκεκριμένο σχήμα δεν συστήνεται.

Το Group 6 (50% μειωμένη ηπατική λειτουργία) έλαβε το εξής δοσολογικό σχήμα: ως δόση φόρτισης LD:1500mg και 500 mg μετά από 12 ώρες και στη συνέχεια ως δόση συντήρησης MD:500 mg BID. Με αυτό το δοσολογικό σχήμα όπως φαίνεται και στο σχήμα 22, όλοι οι ασθενείς πετυχαίνουν συγκεντρώσεις εντός της κίτρινης περιοχής μετά την 1^η δόση του φαρμάκου και ταυτόχρονα δεν ξεπερνούν το άνω σημείο της κίτρινης περιοχής. Επίσης χορηγώντας ως δεύτερη δόση 500 mg επιτυγχάνεται άμεση επίτευξη της σταθεροποιημένη κατάστασης. Στη συνέχεια χορηγώντας 500 mg BID, ως δόση συντήρησης, διατηρείται η επιθυμητή συγκέντρωση στην σταθεροποιημένη κατάσταση. Συνεπώς αυτό το δοσολογικό σχήμα κρίνεται ως το καταλληλότερο για ασθενείς με 50% μειωμένη ηπατική λειτουργία.



Σχήμα 23. Προτεινόμενα νέα δοσολογικά σχήματα για το Favipiravir σε ασθενείς με 80% μειωμένη ηπατική λειτουργία. Group 1: ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, έλαβαν το δοσολογικό σχήμα LD:2000 mg BID, MD:1000 mg BID. Group 2: ασθενείς με 80% μειωμένη ηπατική λειτουργία, έλαβαν το δοσολογικό σχήμα LD:800mg BID, MD:400mg BID. Group 3: ασθενείς με 80% μειωμένη ηπατική λειτουργία, έλαβαν το δοσολογικό σχήμα LD:1000mg BID, MD:200 mg BID. Group 4: ασθενείς με 80% μειωμένη ηπατική λειτουργία, έλαβαν το δοσολογικό σχήμα LD:1600mg QD, MD:200 mg BID. Η κίτρινη περιοχή δείχνει το επιθυμητό εύρος συγκεντρώσεων στην σταθεροποιημένη κατάσταση.

Key: LD: δόση φόρτισης. MD: δόση συντήρησης. BID: δις ημερησίως, ανά 12ώρο. QD: μια φορά ημερησίως. Η μαύρη γραμμή απεικονίζει τη μέση τιμή και η μπλε περιοχή απεικονίζει από το 5ο έως το 95ο εκατοστημόριο των προβλεπόμενων από το μοντέλο συγκεντρώσεων

Στο σχήμα 23 προσομοιώθηκαν ασθενείς με 80% μειωμένη ηπατική λειτουργία που έλαβαν διαφορετικά δοσολογικά σχήματα, ώστε να βρεθεί εκείνο που πετυχαίνει συγκεντρώσεις όμοιες με αυτές του Group 1 (φυσιολογική ηπατική λειτουργία) στην σταθεροποιημένη κατάσταση. Το επιθυμητό εύρος συγκεντρώσεων φαίνεται στο σχήμα με κίτρινο χρώμα.

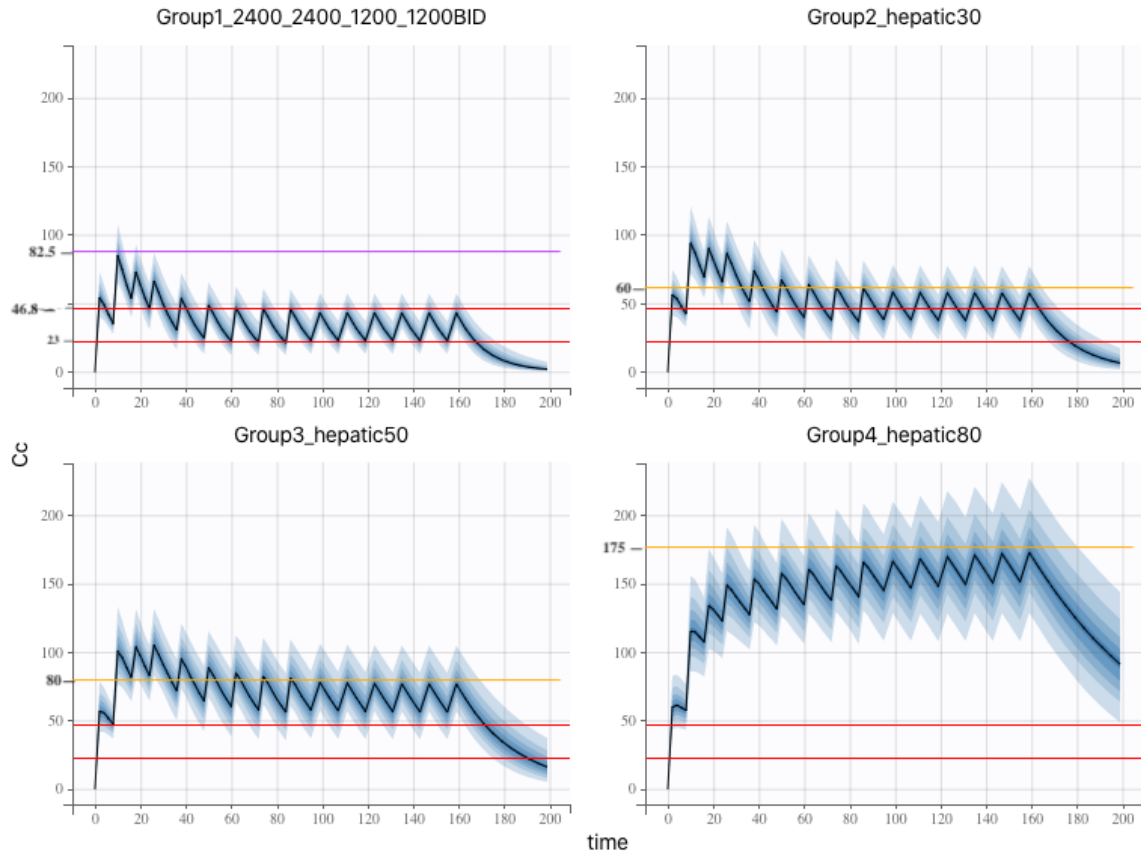
Το Group 2 (80% μειωμένη ηπατική λειτουργία), έλαβε το δοσολογικό σχήμα LD:800 mg BID ως δόση φόρτισης και, MD:400 mg BID ως δόση συντήρησης. Όπως φαίνεται και στο σχήμα 23, με δόση συντήρησης στα 400mg BID δεν επιτυγχάνεται σταθεροποιημένη κατάσταση, γιατί οι συγκεντρώσεις στο αίμα συνεχώς αυξάνονται. Συνεπώς στην επόμενη προσομοίωση μειώθηκε η δόση συντήρησης. Επίσης μετά την 1^η δόση των 800 mg ένα ποσοστό 25% των ασθενών που φαίνονται με μπλε χρώμα

στο σχήμα, δεν πέτυχαν ελάχιστες συγκεντρώσεις εντός της κίτρινης περιοχής, αυξάνοντας τον κίνδυνο για υποθεραπευτικά επίπεδα. Γι' αυτό το λόγο στην επόμενη προσομοίωση θα αυξηθεί η δόση φόρτισης.

Το Group 3 (80% μειωμένη ηπατική λειτουργία), έλαβε το δοσολογικό σχήμα LD:1000 mg BID, MD:200 mg BID. Όπως φαίνεται και στο σχήμα 23, αυτή η δόση φόρτισης προκαλεί συγκεντρώσεις άνω της κίτρινης περιοχής για ένα χρονικό διάστημα 40 ωρών περίπου. Γι' αυτό επιχειρήθηκε η βελτίωση του δοσολογικού σχήματος στην επόμενη προσομοίωση χορηγώντας τη δόση φόρτισης άπαξ ημερησίως.

Το Group 4 (80% μειωμένη ηπατική λειτουργία), έλαβε το δοσολογικό σχήμα LD:1600 mg QD και MD:200 mg BID. Όπως φαίνεται στο σχήμα 23, οι ασθενείς πετυχαίνουν αμέσως συγκεντρώσεις εντός της κίτρινης περιοχής και φτάνουν γρήγορα στην επιθυμητή συγκέντρωση στην σταθεροποιημένη κατάσταση. Συνεπώς αυτό το δοσολογικό σχήμα θεωρείται το καταλληλότερο για ασθενείς με 80% μειωμένη ηπατική λειτουργία.

Στην κλινική μελέτη Fight COVID-19 Trial (FIGHT-COVID-19) (NCT04303299) δοκιμάζεται σε ασθενείς με μέτρια νόσο, σοβαρή νόσο και σε ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση το πιο «εντατικό» δοσολογικό σχήμα 2400 mg, 2400 mg, και 1200 mg κάθε 8 ώρες την 1^η ημέρα θεραπείας ως δόση φόρτισης και ως δόση συντήρησης τα 1200 mg δυο φορές την ημέρα (LD: 2400 mg+ 2400 mg + 1200 mg, MD: 1200mg BID). Αυτό το δοσολογικό σχήμα έχει δοκιμαστεί και κατά του Ebola στην JIKI trial. (Mentré F, 2015) (Sissoko D. e., 2016) Παρακάτω θα προσομοιωθεί αυτό το «εντατικό» δοσολογικό σχήμα σε ασθενείς με φυσιολογική και μειούμενη ηπατική λειτουργία ώστε να ελεγχθούν τα επίπεδα του φαρμάκου σε κάθε περίπτωση.



Σχήμα 24. Προσομοίωση του δοσολογικού σχήματος LD:2400 mg,2400mg,1200 mg, ανά 8ώρο,ως δόσης φόρτισης και MD:1000 mg BID, ως δόση συντήρησης, σε ασθενείς με φυσιολογική και μειούμενη ηπατική λειτουργία. Όλες οι ομάδες ασθενών λαμβάνουν το ίδιο δοσολογικό σχήμα. Group1 : ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, έλαβαν το δοσολογικό σχήμα: LD:2400mg, 2400mg,1200mg ανά 8ώρο και MD:1200 mg BID. Οι κόκκινες γραμμές δείχνουν το εύρος συγκεντρώσεων που πετυχαίνουν οι ασθενείς του Group 1 στην σταθεροποιημένη κατάσταση. Το Group 2 είναι ασθενείς με 30% μειωμένη ηπατική λειτουργία. Το Group 3 είναι ασθενείς με 50% μειωμένη ηπατική. Το Group 4 είναι ασθενείς με 80% μειωμένη ηπατική λειτουργία.

Key: LD:δόση φόρτιση. MD:δόση συντήρησης. BID:δισ ημερησίως, ανά 12ώρο. QD: μια φορά ημερησίως. Η μαύρη γραμμή απεικονίζει τη μέση τιμή και η μπλε περιοχή απεικονίζει από το 5ο έως το 95ο εκατοστημόριο των προβλεπόμενων από το μοντέλο συγκεντρώσεων

Στο σχήμα 24 προσομοιώθηκαν ασθενείς με φυσιολογική (Group1) και μειούμενη ηπατική λειτουργία (Group2,3,4) που έλαβαν όλοι το ίδιο δοσολογικό σχήμα: LD:2400mg, 2400mg,1200mg ανά 8ώρο και MD:1200 mg BID και φαίνονται οι αντίστοιχες συγκεντρώσεις που πέτυχαν. Οι κόκκινες γραμμές αναπαριστούν το θεραπευτικό εύρος που στοχεύεται σε όλους τους ασθενείς όταν λαμβάνουν το συγκεκριμένο δοσολογικό σχήμα.

Οι ασθενείς με 30%, 50% και 80% μειωμένη ηπατική λειτουργία εμφανίζουν συσσώρευση του φαρμάκου και αυξημένες συγκεντρώσεις στην σταθεροποιημένη κατάσταση, όπως αυτές φαίνονται στο σχήμα 24.

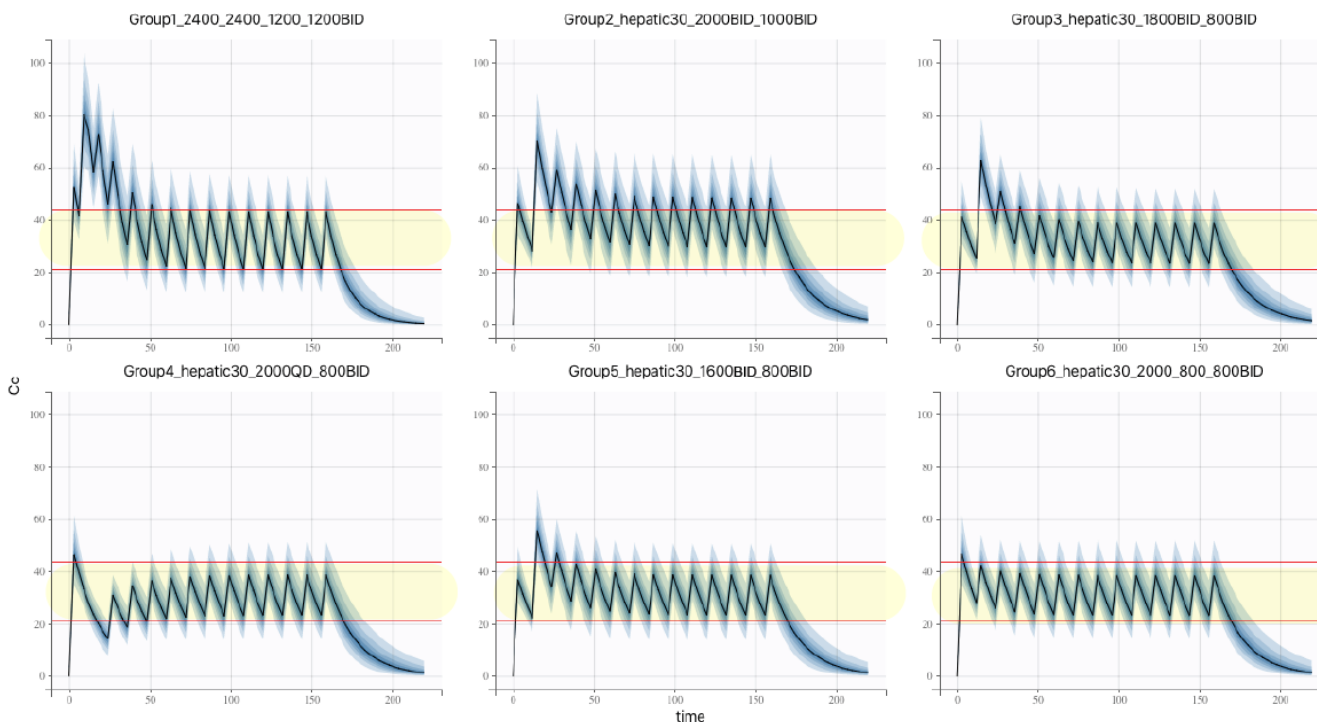
Το Group 1 (φυσιολογική ηπατική λειτουργία) πετυχαίνει μέγιστη συγκέντρωση στην σταθεροποιημένη κατάσταση $C_{ss}=46.8 \mu\text{g/ml}$ και ελάχιστη συγκέντρωση στην σταθεροποιημένη κατάσταση $C_{min}=23 \mu\text{g/ml}$.

Το Group 2 αντιπροσωπεύει ασθενείς με 30% μειωμένη ηπατική λειτουργία. Εμφανίζει $C_{ss}=60 \mu\text{g/ml}$ στην σταθεροποιημένη κατάσταση, η οποία είναι περίπου 28% μεγαλύτερη σε σχέση με τη C_{ss} του Group 1.

Το Group 3 αντιπροσωπεύει ασθενείς με 50% μειωμένη ηπατική λειτουργία. Εμφανίζει $C_{ss}=80 \mu\text{g/ml}$ στην σταθεροποιημένη κατάσταση, η οποία είναι περίπου 70% μεγαλύτερη σε σχέση με τη C_{ss} του Group 1.

Το Group 4 αντιπροσωπεύει ασθενείς με 80% μειωμένη ηπατική λειτουργία. Όπως φαίνεται και στο σχήμα 24, αυτή η ομάδα ασθενών πετυχαίνει $C_{max}=175 \mu\text{g/ml}$. Η συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα συνεχώς αυξάνεται σε αυτή την ομάδα ασθενών, δηλαδή δεν φτάνει σε σταθεροποιημένη κατάσταση μέχρι την 7^η μέρα θεραπείας, λόγω συσσώρευσης του φαρμάκου.

Επειδή οι ομάδες ασθενών με μειωμένη ηπατική λειτουργία εμφανίζουν αυξημένες συγκεντρώσεις στην σταθεροποιημένη κατάσταση, που μπορεί να είναι και τοξικές, στη συνέχεια θα προσομοιωθούν δοσολογικά σχήματα με στόχο να επιτευχθεί το εύρος των συγκεντρώσεων του Group 1, δηλαδή από $C_{min}=23 \mu\text{g/ml}$ έως $C_{ss}=46.8 \mu\text{g/ml}$.



Σχήμα 25. Προτεινόμενα νέα δοσολογικά σχήματα για το Favipiravir σε ασθενείς με 30% μειωμένη ηπατική λειτουργία.

Group 1: ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, έλαβαν το εντατικό δοσολογικό σχήμα LD:2400mg, 2400mg, 1200 mg ανά δόρω και MD:1200 mg BID. Η κίτρινη περιοχή δείχνει το επιθυμητό εύρος συγκεντρώσεων στην σταθεροποιημένη κατάσταση. Group 2: ασθενείς με 30% μειωμένη ηπατική λειτουργία, έλαβαν το δοσολογικό σχήμα LD:2000 mg BID, MD:1000 mg BID. Group 3: ασθενείς με 30% μειωμένη ηπατική λειτουργία, έλαβαν το δοσολογικό σχήμα LD:1800 mg BID, MD:800 mg BID. Group 4: ασθενείς με 30% μειωμένη ηπατική λειτουργία, έλαβαν το δοσολογικό σχήμα LD:2000 mg QD, MD:800 mg BID. Group 5: ασθενείς με 30% μειωμένη ηπατική λειτουργία, έλαβαν το δοσολογικό σχήμα LD:1600 mg BID, MD:800 mg BID. Group 6: ασθενείς με 30% μειωμένη ηπατική λειτουργία, έλαβαν το δοσολογικό σχήμα LD:2000 mg αρχικά και 800mg μετά από 12 ώρες και MD:800 mg BID.

Key: LD: δόση φόρτιση. MD: δόση συντήρησης. BID: δις ημερησίως, ανά 12ώρο. QD: μια φορά ημερησίως. Η μαύρη γραμμή απεικονίζει τη μέση τιμή και η μπλε περιοχή απεικονίζει από το 5ο έως το 95ο εκατοστημόριο των προβλεπόμενων από το μοντέλο συγκεντρώσεων

Στο σχήμα 25 προσομοιώθηκαν ασθενείς με 30% μειωμένη ηπατική λειτουργία που έλαβαν διαφορετικά δοσολογικά σχήματα, ώστε να βρεθεί εκείνο που πετυχαίνει συγκεντρώσεις όμοιες με αυτές του Group 1 (φυσιολογική ηπατική λειτουργία) στην σταθεροποιημένη κατάσταση. Το επιθυμητό εύρος συγκεντρώσεων φαίνεται στο σχήμα 25 με κίτρινο χρώμα.

Το Group 2 (30% μειωμένη ηπατική λειτουργία) έλαβε το δοσολογικό σχήμα LD:2000 mg BID, MD:1000 mg BID. Όπως φαίνεται στο σχήμα 25, η δόση φόρτισης οδηγεί σε υψηλές συγκεντρώσεις πάνω από την κίτρινη περιοχή για χρονικό διάστημα 30 ωρών περίπου και η δόση συντήρησης οδηγεί επίσης σε συγκεντρώσεις πάνω από την κίτρινη περιοχή στην σταθεροποιημένη κατάσταση. Συνεπώς

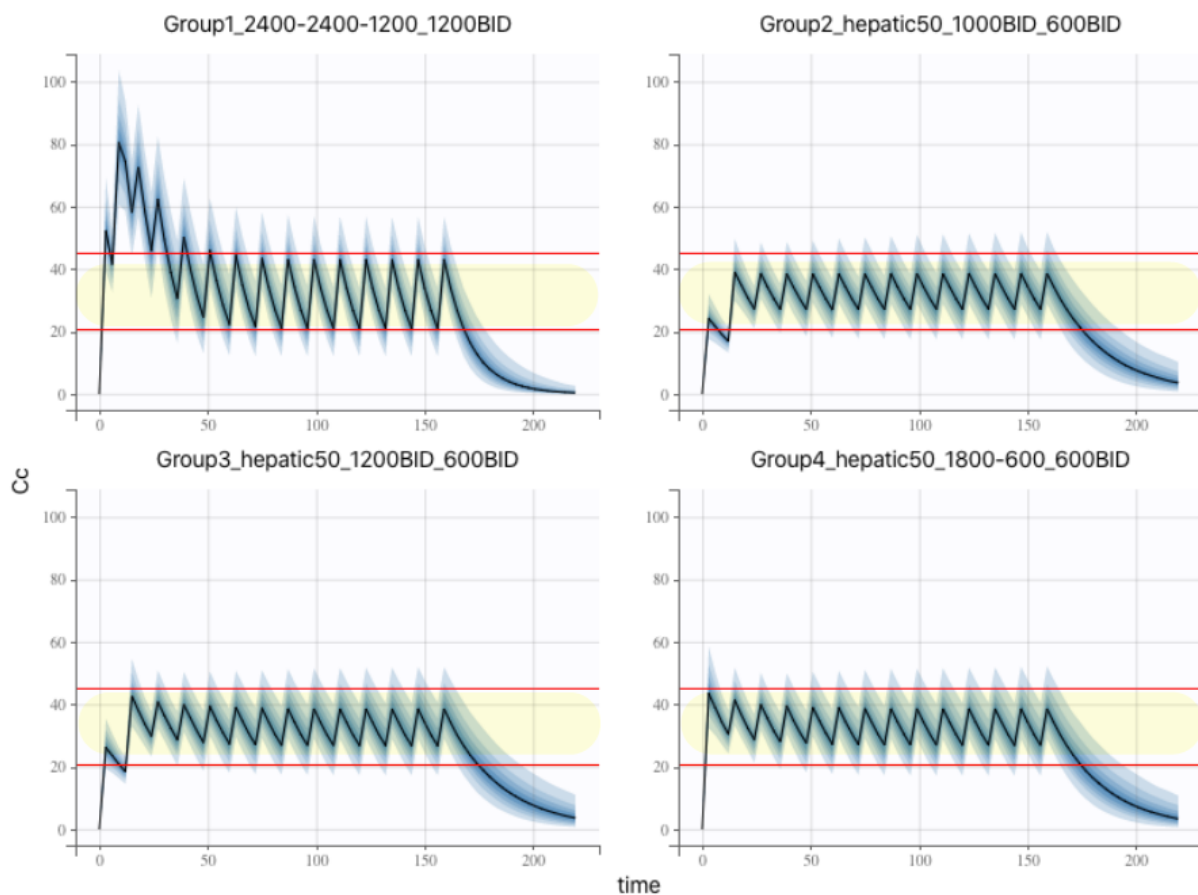
οι προσομοιώσεις συνεχίστηκαν με χαμηλότερη δοσολογία τόσο για την δόση φόρτισης, όσο και για τη δόση συντήρησης στο Group 3.

Το Group 3 (30% μειωμένη ηπατική λειτουργία) έλαβε το δοσολογικό σχήμα LD:1800 mg BID, MD:800 mg BID. Όπως φαίνεται στο σχήμα 25 οι συγκεντρώσεις στην σταθεροποιημένη κατάσταση είναι εντός της κίτρινης περιοχής, συνεπώς η δόση συντήρησης στα 800 mg BID είναι κατάλληλη. Όμως η δόση φόρτισης προκαλεί συγκεντρώσεις πάνω από την κίτρινη περιοχή για 15 ώρες περίπου, γι' αυτό στην επόμενη προσομοίωση μειώθηκε κι άλλο η δόση φόρτισης.

Το Group 4 (30% μειωμένη ηπατική λειτουργία) έλαβε το δοσολογικό σχήμα LD:2000 mg QD mg, MD:800 mg BID. Σε αυτή την ομάδα ασθενών δοκιμάστηκε να χορηγηθεί η δόση φόρτισης άπαξ ημερησίως, ώστε να μην εμφανίσουν υψηλές συγκεντρώσεις όπως στο Group3. Όμως όπως φαίνεται και στο σχήμα 25, η χορήγηση άπαξ ημερησίως προκαλεί ελάχιστη συγκέντρωση κάτω από την κίτρινη περιοχή, οδηγώντας πιθανώς σε υποθεραπευτικά επίπεδα. Συνεπώς αυτό το δοσολογικό σχήμα απορρίπτεται.

Το Group 5 (30% μειωμένη ηπατική λειτουργία) έλαβε το δοσολογικό σχήμα LD:1600 BID mg, MD:800 mg BID. Σε αυτή την ομάδα ασθενών μειώθηκε περαιτέρω η δόση φόρτισης στα 1600 mg δις ημερησίως και διατηρήθηκε η δόση συντήρησης στα 800 mg δις ημερησίως. Όπως φαίνεται και στο σχήμα 25, με αυτό το δοσολογικό σχήμα οι συγκεντρώσεις είναι εντός της κίτρινης περιοχής, και φτάνουν γρήγορα στην σταθεροποιημένη κατάσταση. Όμως η δόση φόρτισης φαίνεται ότι μπορεί να τροποποιηθεί περαιτέρω, ώστε να επιτυγχάνεται γρηγορότερα η σταθεροποιημένη κατάσταση.

Το Group 6 (30% μειωμένη ηπατική λειτουργία) έλαβε το δοσολογικό σχήμα LD:2000mg αρχικά και 800 mg μετά από 12 ώρες την πρώτη μέρα θεραπείας και στη συνέχεια δόση συντήρησης MD:800 mg BID. Όπως φαίνεται και στο σχήμα 25, χορηγώντας αρχικά 2000mg επιτυγχάνεται μετά την 1^η δόση, οι ελάχιστες συγκεντρώσεις όλων των ασθενών να είναι εντός της κίτρινης περιοχής, συνεπώς δεν υπάρχει κίνδυνος υποθεραπείας. Ταυτόχρονα χορηγώντας μετά από 12 ώρες δόση 800 mg, επιτυγχάνεται οι συγκεντρώσεις να μην ξεφύγουν σε υψηλά επίπεδα πάνω από την κίτρινη περιοχή. Τελικά με αυτό το δοσολογικό σχήμα οι ασθενείς φτάνουν στην σταθεροποιημένη κατάσταση κιόλας από τη δεύτερη δόση και διατηρούνται εκεί καθόλη τη διάρκεια θεραπείας. Άρα αυτό το δοσολογικό σχήμα επιλέγεται ως καταλληλότερο για ασθενείς με 30% μειωμένη ηπατική λειτουργία.



Σχήμα 26. Προτεινόμενα νέα δοσολογικά σχήματα για το Favipiravir σε ασθενείς με 50% μειωμένη ηπατική λειτουργία.

Group 1: ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, έλαβαν το «εντατικό» δοσολογικό σχήμα LD:2400mg, 2400mg,1200 mg ανά 8ώρο και MD:1200 mg BID. Η κίτρινη περιοχή δείχνει το επιθυμητό εύρος συγκεντρώσεων στην σταθεροποιημένη κατάσταση. Group 2:ασθενείς με 50% μειωμένη ηπατική λειτουργία, έλαβαν το δοσολογικό σχήμα LD:1000mg BID, MD:600 mg BID. Group 3:ασθενείς με 50% μειωμένη ηπατική λειτουργία, έλαβαν το δοσολογικό σχήμα LD:1200mg BID, MD:600 mg BID. Group 4:ασθενείς με 50% μειωμένη ηπατική λειτουργία, έλαβαν το δοσολογικό σχήμα LD:1800 mg αρχικά και 600mg μετά από 12 ώρες και MD:600 mg BID.

Key: LD:δόση φόρτισης. MD:δόση συντήρησης. BID:δισ ημερησίως, ανά 12ώρο. QD: μια φορά ημερησίως. Η μαύρη γραμμή απεικονίζει τη μέση τιμή και η μπλε περιοχή απεικονίζει από το 5ο έως το 95ο εκατοστημόριο των προβλεπόμενων από το μοντέλο συγκεντρώσεων

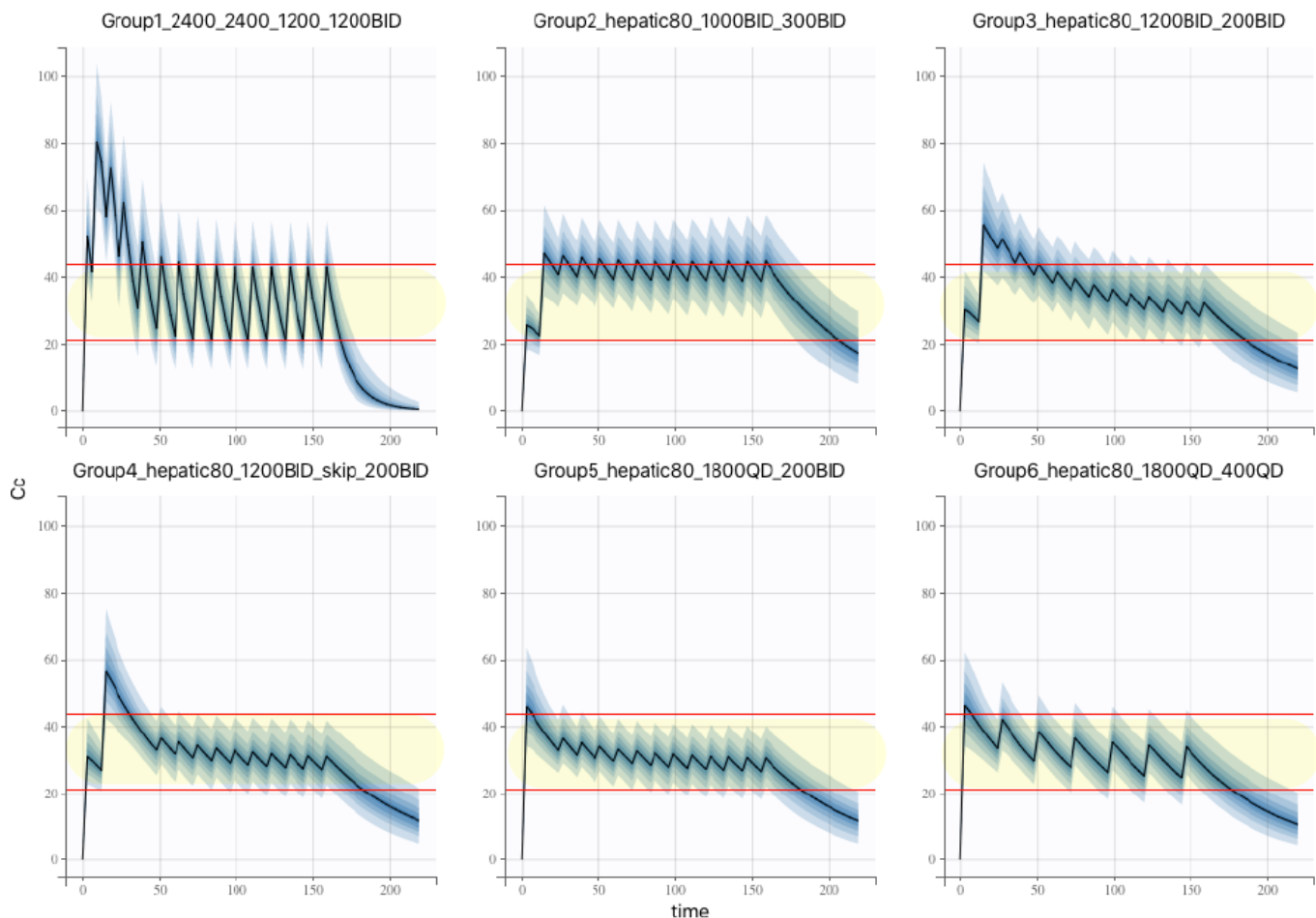
Στο σχήμα 26 προσομοιώθηκαν ασθενείς με 50% μειωμένη ηπατική λειτουργία που έλαβαν διαφορετικά δοσολογικά σχήματα, ώστε να βρεθεί εκείνο που πετυχαίνει συγκεντρώσεις όμοιες με αυτές του Group 1 (φυσιολογική ηπατική λειτουργία) στην σταθεροποιημένη κατάσταση. Το επιθυμητό εύρος συγκεντρώσεων φαίνεται στο σχήμα 26 με κίτρινο χρώμα.

Το Group 2 (50% μειωμένη ηπατική λειτουργία) έλαβε το δοσολογικό σχήμα LD:1000mg BID, MD:600 mg BID. Όπως φαίνεται στο σχήμα 26 με τη αυτή τη δόση φόρτισης η ελάχιστη συγκέντρωση μετά την πρώτη δόση δεν είναι εντός της κίτρινης περιοχής, συνεπώς κρίνεται χαμηλή. Αντίθετα η δόση

συντήρησης πετυχαίνει συγκεντρώσεις στην σταθεροποιημένη κατάσταση εντός της κίτρινης περιοχής, συνεπώς κρίνεται κατάλληλη.

Το Group 3 (50% μειωμένη ηπατική λειτουργία) έλαβε το δοσολογικό σχήμα LD:1200mg BID, MD:600 mg BID, αυξήθηκε δηλαδή η δόση φόρτισης κατά 200 mg σε σχέση με το Group 2 και διατηρήθηκε η ίδια δόση συντήρησης. Όπως φαίνεται και στο σχήμα 26, η δόση φόρτισης δεν πέτυχε συγκεντρώσεις εντός της κίτρινης περιοχής μετά την χορήγηση της πρώτης δόσης, συνεπώς δεν κρίνεται κατάλληλο ούτε αυτό το σχήμα.

Το Group 4 (50% μειωμένη ηπατική λειτουργία) έλαβε το δοσολογικό σχήμα LD:1800mg την ώρα 0 και 600mg 12ώρες μετά, ως δόση φόρτισης και MD:600 mg BID ως δόση συντήρησης. Όπως φαίνεται και στο σχήμα 26, με αυτή τη δόση φόρτισης επιτυγχάνονται αμέσως συγκεντρώσεις εντός της κίτρινης περιοχής, οι οποίες μένουν σταθερές καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας, δηλαδή επιτυγχάνονται με τον πιο γρήγορο τρόπο οι επιθυμητές συγκεντρώσεις στην σταθεροποιημένη κατάσταση. Συνεπώς αυτό το δοσολογικό σχήμα κρίνεται ως το καταλληλότερο για ασθενείς με 50% μειωμένη ηπατική λειτουργία.



Σχήμα 27. Προτεινόμενα νέα δοσολογικά σχήματα για το Favipiravir σε ασθενείς με 85% μειωμένη ηπατική λειτουργία. Group 1: ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, έλαβαν το «εντατικό» δοσολογικό σχήμα LD:2400mg, 2400mg,1200 mg ανά δόρο και MD:1200 mg BID. Η κίτρινη περιοχή δείχνει το επιθυμητό εύρος συγκεντρώσεων στην σταθεροποιημένη κατάσταση. Group 2: ασθενείς με 80% μειωμένη ηπατική λειτουργία, έλαβαν το δοσολογικό σχήμα LD:1000 mg BID, MD:300 mg BID. Group 3: ασθενείς με 80% μειωμένη ηπατική λειτουργία, έλαβαν το δοσολογικό σχήμα LD:1200 mg BID, MD:200 mg BID. Group 4: ασθενείς με 80% μειωμένη ηπατική λειτουργία, έλαβαν το δοσολογικό σχήμα LD:1200 mg BID, δεν πήραν φάρμακο τη δεύτερη μέρα θεραπείας και από την τρίτη μέρα θεραπείας έλαβαν MD:200 mg BID. Group 5: ασθενείς με 80% μειωμένη ηπατική λειτουργία, έλαβαν το δοσολογικό σχήμα LD:1800 QD mg, MD:200 mg BID. Group 6: ασθενείς με 80% μειωμένη ηπατική λειτουργία, έλαβαν το δοσολογικό σχήμα LD:1800 QD mg, MD:400 mg QD.

Key: LD: δόση φόρτιση. MD: δόση συντήρησης. BID: δις ημερησίως, ανά 12ώρο. QD: μια φορά ημερησίως. Η μαύρη γραμμή απεικονίζει τη μέση τιμή και η μπλε περιοχή απεικονίζει από το 5ο έως το 95ο εκατοστημόριο των προβλεπόμενων από το μοντέλο συγκεντρώσεων

Στο σχήμα 27 προσομοιώθηκαν ασθενείς με 80% μειωμένη ηπατική λειτουργία που έλαβαν διαφορετικά δοσολογικά σχήματα, ώστε να βρεθεί εκείνο που πετυχαίνει συγκεντρώσεις όμοιες με αυτές του Group 1 (φυσιολογική ηπατική λειτουργία) στην σταθεροποιημένη κατάσταση. Το επιθυμητό εύρος συγκεντρώσεων φαίνεται στο σχήμα 26 με κίτρινο χρώμα.

Το Group 2 (80% μειωμένη ηπατική λειτουργία), έλαβε το δοσολογικό σχήμα LD:1000 mg BID, MD:300 mg BID. Όπως φαίνεται και στο σχήμα 27, με τη δόση φόρτισης οι ασθενείς πετυχαίνουν οριακά συγκεντρώσεις εντός της κίτρινης περιοχής, μετά τη χορήγηση της 1^{ης} δόσης, επομένως στη συνέχεια δοκιμάστηκε η αύξηση της δόση φόρτισης. Επίσης με τη δόση συντήρησης στα 300 mg BID, οι ασθενείς πετυχαίνουν μέγιστες συγκεντρώσεις στην σταθεροποιημένη κατάσταση εκτός της κίτρινης περιοχής, συνεπώς χρειάζονται μικρότερη δόση συντήρησης.

Το Group 3 (80% μειωμένη ηπατική λειτουργία), έλαβε το δοσολογικό σχήμα LD:1200 mg BID, MD:200 mg BID. Σε αυτή την ομάδα ασθενών αυξήθηκε η δόση φόρτισης στα 1200 mg BID, ώστε όλοι οι ασθενείς να πετύχουν συγκεντρώσεις εντός της κίτρινης περιοχής και μειώθηκε η δόση συντήρησης. Με τη μείωση της δόσης συντήρησης όλοι οι ασθενείς πέτυχαν συγκεντρώσεις εντός της κίτρινης περιοχής, επομένως κρίνεται κατάλληλη. Όμως με τη δόση φόρτισης στα 1200 mg BID, οι ασθενείς καθυστερούν να φτάσουν στην σταθεροποιημένη κατάσταση και διατηρούν συγκεντρώσεις πάνω από την κίτρινη περιοχή για 30 ώρες περίπου. Συνεπώς στο επόμενο Group ασθενών επιχειρήθηκε η μείωση του χρονικού διαστήματος που οι ασθενείς έχουν συγκεντρώσεις πάνω από το επιθυμητό.

Το Group 4 (80% μειωμένη ηπατική λειτουργία), έλαβε το δοσολογικό σχήμα LD:1200 mg BID, καθόλου φάρμακο τη δεύτερη μέρα της θεραπείας και από την τρίτη μέρα θεραπείας ξεκίνησε με δόση συντήρησης MD:200 mg BID. Ουσιαστικά παραλείποντας τη χορήγηση φαρμάκου τη δεύτερη ημέρα της θεραπείας, μειώθηκε στις 15 ώρες η διάρκεια που οι ασθενείς σημειώνουν συγκεντρώσεις πάνω από την κίτρινη περιοχή. Αυτό το δοσολογικό σχήμα είναι κατάλληλο για ασθενείς με 80% μειωμένη ηπατική λειτουργία. Όμως επειδή η παράλειψη μιας δόσης καθιστά το θεραπευτικό σχήμα πιο επιρρεπές σε φαρμακευτικά λάθη, οι προσομοιώσεις συνεχίστηκαν ώστε να βρεθεί ένα σχήμα με καθημερινή χορήγηση φαρμάκου και επίτευξη παρόμοιων συγκεντρώσεων στο αίμα.

Το Group 5 (80% μειωμένη ηπατική λειτουργία), έλαβε το δοσολογικό σχήμα LD:1800 mg QD, ως δόση φόρτισης και MD: 200 mg BID, ως δόση συντήρησης. Μειώνοντας τη δόση φόρτισης στα 1800 mg μια φορά την ημέρα, αντί για 1200 mg δύο φορές την ημέρα, όλοι οι ασθενείς πετυχαίνουν συγκεντρώσεις εντός της κίτρινης περιοχής από την 1^η δόση, χωρίς να σημειώνουν συγκεντρώσεις πάνω από την κίτρινη περιοχή και επιπλέον επιτυγχάνεται γρήγορη επίτευξη της επιθυμητής σταθεροποιημένης κατάστασης. Συνεπώς αυτό το δοσολογικό σχήμα κρίνεται κατάλληλο για ασθενείς με 80% μειωμένη ηπατική λειτουργία. Παρόλα αυτά, δοκιμάστηκε η περαιτέρω απλοποίηση του θεραπευτικού σχήματος στο επόμενο Group ασθενών.

Το Group 6 (80% μειωμένη ηπατική λειτουργία), έλαβε το δοσολογικό σχήμα LD:1800 mg QD και MD:400 mg QD, δηλαδή σε αυτή την ομάδα ασθενών χορηγήθηκε η δόση συντήρησης άπαξ ημερησίως ώστε να απλοποιηθεί το δοσολογικό σχήμα, να είναι ευκολότερο στην κλινική πράξη και να μειωθεί η πιθανότητα φαρμακευτικού λάθους. Όπως φαίνεται και στο σχήμα 27, οι συγκεντρώσεις είναι εντός της κίτρινης περιοχής συνεπώς αυτό το σχήμα κρίνεται ως το καταλληλότερο για ασθενείς με 80% μειωμένη ηπατική λειτουργία.

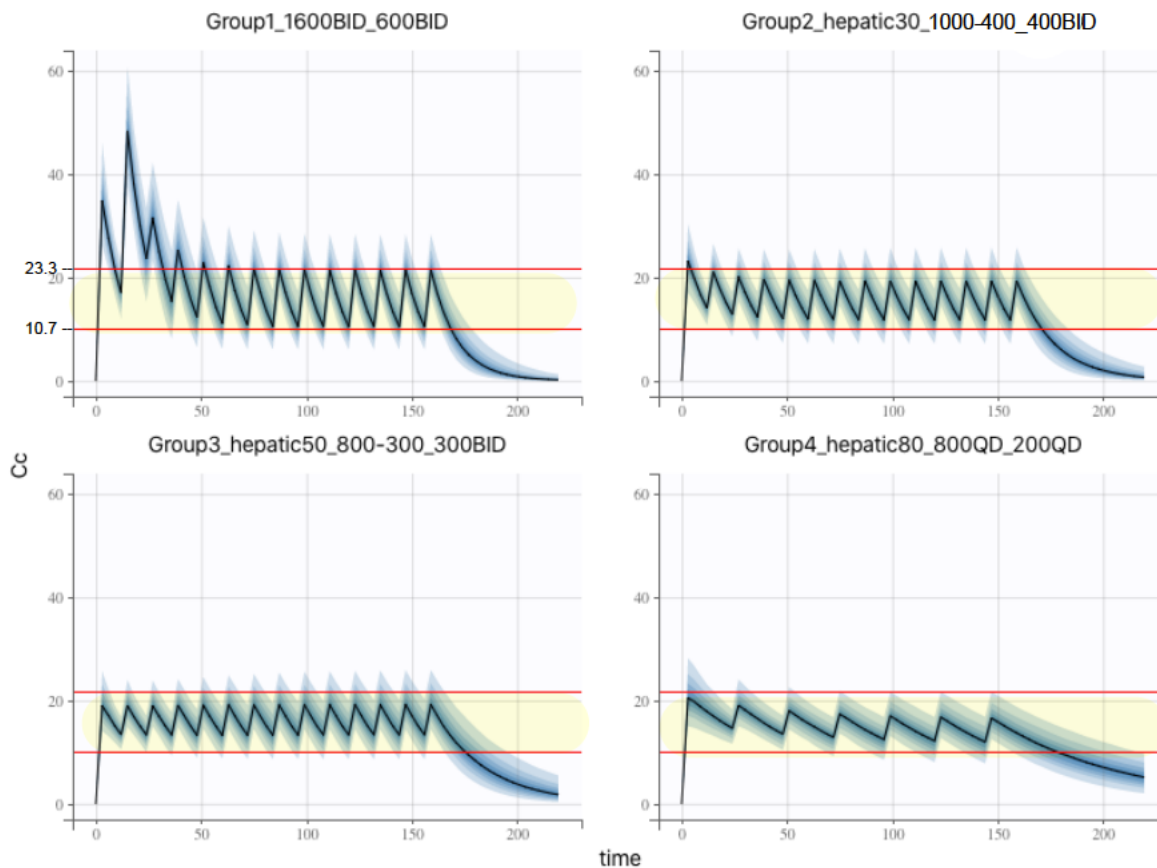
Δ. Συζήτηση

Δ1. Για το «ήπιο» δοσολογικό σχήμα LD:1600 mg BID, MD:600 mg BID.

Το «ήπιο» δοσολογικό σχήμα του favirivir που έχει λάβει έγκριση για τη θεραπεία της γρίπης και δοκιμάζεται σε κλινικές μελέτες για την COVID-19, είναι το εξής: LD: 1600mg BID ως δόση φόρτισης και MD:600 mg BID, ως δόση συντήρησης. Επειδή το φάρμακο μεταβολίζεται ηπατικά, αναμένεται σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια να υπάρχει συσσώρευση του φαρμάκου και επομένως μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών. Επίσης είναι γνωστό ότι το φάρμακο προκαλεί αύξηση των ηπατικών ενζύμων και οξεία ηπατική βλάβη, άρα στους ασθενείς με εγκατεστημένη ηπατική βλάβη είναι ύψιστης σημασίας η ελαχιστοποίηση της εμφάνισης αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών. Συνεπώς στην μελέτη προσομοιώθηκε αυτό το δοσολογικό σχήμα σε ασθενείς με 30%, 50% και 80% μειωμένη ηπατική λειτουργία, ώστε να προταθεί η κατάλληλη τροποποίηση του για αυτούς τους ασθενείς. Οι προσομοιώσεις με τα αποτελέσματα και οι τροποποιήσεις που προτείνονται τελικά για αυτό το δοσολογικό σχήμα σε ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία φαίνονται στον πίνακα 15 και σχήμα 28 αντίστοιχα.

*Πίνακας 15: Νέα προτεινόμενα δοσολογικά σχήματα για ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία, ανάλογα την ηπατική τους λειτουργία, που θα λάμβαναν κανονικά το «ήπιο» δοσολογικό σχήμα LD:1600 mg BID, MD:600 mg BID.
Key: LD:δόση φόρτισης, MD: δόση συντήρησης. BID:δισ ημερησίως, ανά 12ώρα. QD: μια φορά ημερησίως*

Ηπατική λειτουργία	Προτεινόμενο Δοσολογικό σχήμα
30 % μειωμένη	LD:1000mg,400mg 12ώρες μετά, MD: 400mg BID
50% μειωμένη	LD:800mg, 300mg 12ώρες μετά, MD:300mg BID
80% μειωμένη	LD:800mg QD, MD: 200mg QD



Σχήμα 28. Νέα προτεινόμενα δοσολογικά σχήματα του Favipiravir για ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία.

Group 1: ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, έλαβαν το δοσολογικό σχήμα LD:1600 mg BID, MD: 600mg BID.

Group2: ασθενείς με 30% μειωμένη ηπατική λειτουργία, έλαβαν το δοσολογικό σχήμα LD:1000 mg αρχικά και 400mg 12 ώρες μετά, MD: 400mg BID.

Group3: ασθενείς με 50% μειωμένη ηπατική λειτουργία, έλαβαν το δοσολογικό σχήμα LD:800 mg αρχικά και 300mg 12 ώρες μετά, MD: 300mg BID.

Group4: ασθενείς με 80% μειωμένη ηπατική λειτουργία, έλαβαν το δοσολογικό σχήμα LD:800 mg QD, MD: 200mg QD.

Key: LD: δόση φόρτισης. MD: δόση συντήρησης. BID: δις ημερησίως, ανά 12ώρο. QD: μια φορά ημερησίως. Η μαύρη γραμμή απεικονίζει τη μέση τιμή και η μπλε περιοχή απεικονίζει από το 5ο έως το 95ο εκατοστημόριο των προβλεπόμενων από το μοντέλο συγκεντρώσεων

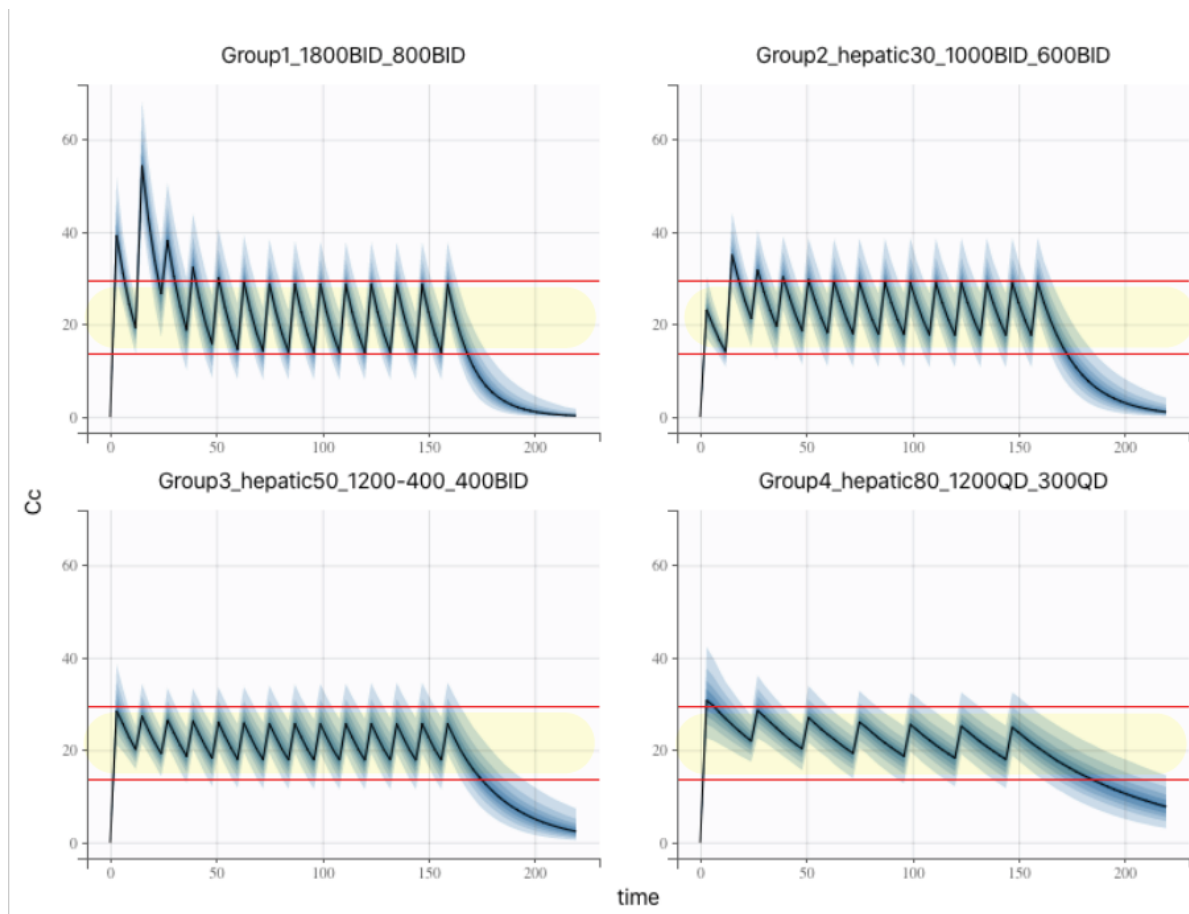
Δ2. Για το «μέτριο» δοσολογικό σχήμα LD:1800 mg BID, MD:800 mg BID.

Το «μέτριο» δοσολογικό σχήμα του favipiravir που έχει λάβει έγκριση για τη θεραπεία της COVID-19 στην Ινδία και δοκιμάζεται σε κλινικές μελέτες για την COVID-19, είναι το εξής: LD: 1800mg BID ως δόση φόρτισης και MD:800 mg BID, ως δόση συντήρησης. Οι προσομοιώσεις με τα αποτελέσματα και οι τροποποιήσεις που προτείνονται για αυτό το δοσολογικό σχήμα σε ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία φαίνονται στον παρακάτω πίνακα 16 και σχήμα 29 αντίστοιχα.

Πίνακας 16. Νέα προτεινόμενα δοσολογικά σχήματα για ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία, ανάλογα την ηπατική τους λειτουργία, που θα λάμβαναν κανονικά το «μέτριο» δοσολογικό σχήμα LD:1800 mg BID, MD:800 mg BID.

Key: LD: δόση φόρτισης, MD: δόση συντήρησης. BID:δύο ημερησίως, ανά 12ώρο. QD: μια φορά ημερησίως

Ηπατική λειτουργία	Προτεινόμενο Δοσολογικό σχήμα
30 % μειωμένη	LD:1000mg BID, MD: 600mg BID
50% μειωμένη	LD:1200mg, 400mg 12ώρες μετά, MD:400mg BID
80% μειωμένη	LD:1200mg QD, MD: 300mg QD



Σχήμα 29. Νέα προτεινόμενα δοσολογικά σχήματα του Favipiravir για ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία.

Group 1:ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, έλαβαν το δοσολογικό σχήμα LD:1800 mg BID, MD:800mg BID.

Group2:ασθενείς με 30% μειωμένη ηπατική λειτουργία, έλαβαν το δοσολογικό σχήμα LD:1000 mg BID, MD: 600mg BID.

Group3:ασθενείς με 50% μειωμένη ηπατική λειτουργία, έλαβαν το δοσολογικό σχήμα LD:1200 mg αρχικά και 400mg 12 ώρες μετά, MD: 400mg BID.

Group 4:ασθενείς με 80% μειωμένη ηπατική λειτουργία, έλαβαν το δοσολογικό σχήμα LD:1200 mg QD, MD: 300mg QD.

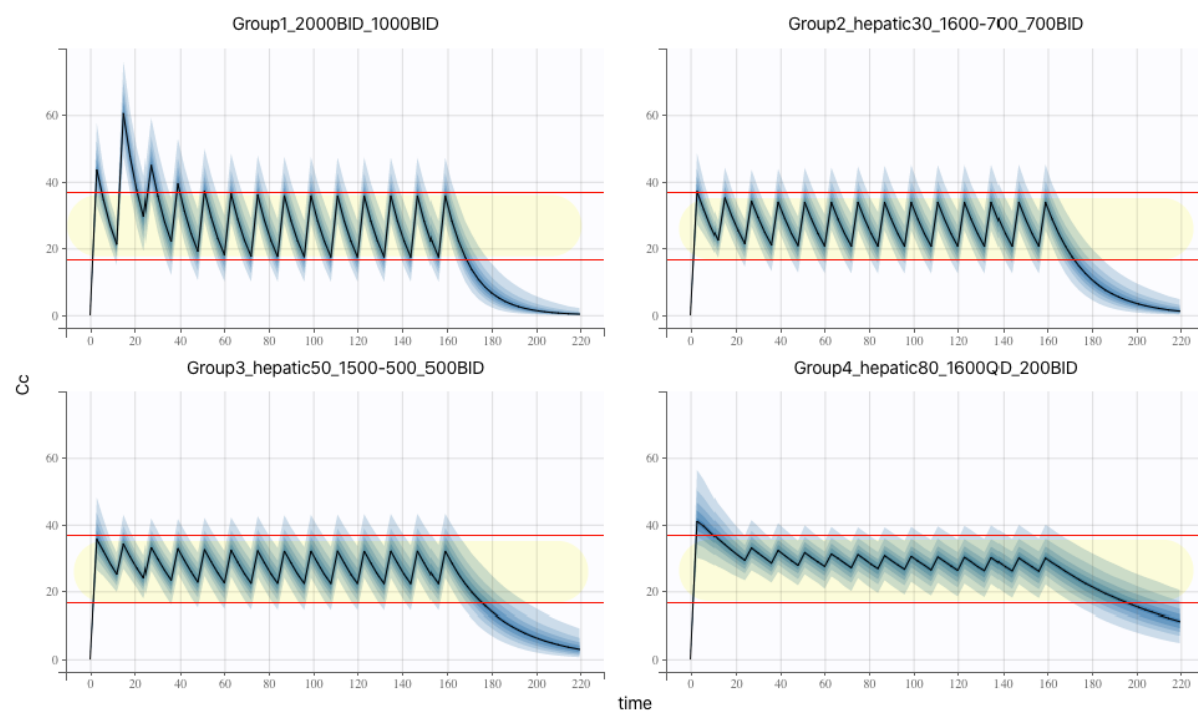
Key: LD:δόση φόρτιση. MD:δόση συντήρησης. BID:δύο ημερησίως, ανά 12ώρο. QD: μια φορά ημερησίως. Η μαύρη γραμμή απεικονίζει τη μέση τιμή και η μπλε περιοχή απεικονίζει από το 5ο έως το 95ο εκατοστημόριο των προβλεπόμενων από το μοντέλο συγκεντρώσεων

Δ3. Για το «μέτριο-υψηλό» δοσολογικό σχήμα LD:2000 mg BID, MD:1000 mg BID.

Το «μέτριο-υψηλό» δοσολογικό σχήμα του favirivanir που δοκιμάζεται σε κλινικές μελέτες για την COVID-19, είναι το εξής: LD: 2000mg BID ως δόση φόρτισης και MD:1000 mg BID, ως δόση συντήρησης. Οι προσομοιώσεις με τα αποτελέσματα και οι τροποποιήσεις που προτείνονται για αυτό το δοσολογικό σχήμα σε ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία φαίνονται στον παρακάτω πίνακα 17 και σχήμα 30 αντίστοιχα.

Πίνακας 17. Νέα προτεινόμενα δοσολογικά σχήματα για ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία, ανάλογα την ηπατική τους λειτουργία, που θα λάμβαναν κανονικά το «μέτριο-υψηλό» δοσολογικό σχήμα LD:2000 mg BID, MD:1000 mg BID
 Key: LD:δόση φόρτισης, MD: δόση συντήρησης. BID:δισ ημερησίως, ανά 12ώρο. QD: μια φορά ημερησίως

Ηπατική λειτουργία	Προτεινόμενο Δοσολογικό σχήμα
30 % μειωμένη	LD: 1600mg, 700mg 12ώρες μετά, MD:700mg BID
50% μειωμένη	LD:1500mg, 500mg 12ώρες μετά, MD:500mg BID
80% μειωμένη	LD:1600mg QD, MD: 200mg BID



Σχήμα 30. Νέα προτεινόμενα δοσολογικά σχήματα του Favirivanir για ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία.

Group 1: ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, έλαβαν το «μέτριο-υψηλό» δοσολογικό σχήμα LD:2000 mg BID, MD:1000mg BID. Group2: ασθενείς με 30% μειωμένη ηπατική λειτουργία, έλαβαν το δοσολογικό σχήμα LD:1600 mg αρχικά και 700mg 12 ώρες μετά, MD: 700mg BID. Group 3: ασθενείς με 50% μειωμένη ηπατική λειτουργία, έλαβαν το δοσολογικό σχήμα LD:1500 mg αρχικά και 500mg 12 ώρες μετά, MD: 500mg BID. Group 4: ασθενείς με 80% μειωμένη ηπατική λειτουργία, έλαβαν το δοσολογικό σχήμα LD:1600 mg QD, MD: 200mg BID.

Key: LD: δόση φόρτισης. MD: δόση συντήρησης. BID: δις ημερησίως, ανά 12ώρο. QD: μια φορά ημερησίως. Η μαύρη γραμμή απεικονίζει τη μέση τιμή και η μπλε περιοχή απεικονίζει από το 5ο έως το 95ο εκατοστημόριο των προβλεπόμενων από το μοντέλο συγκεντρώσεων

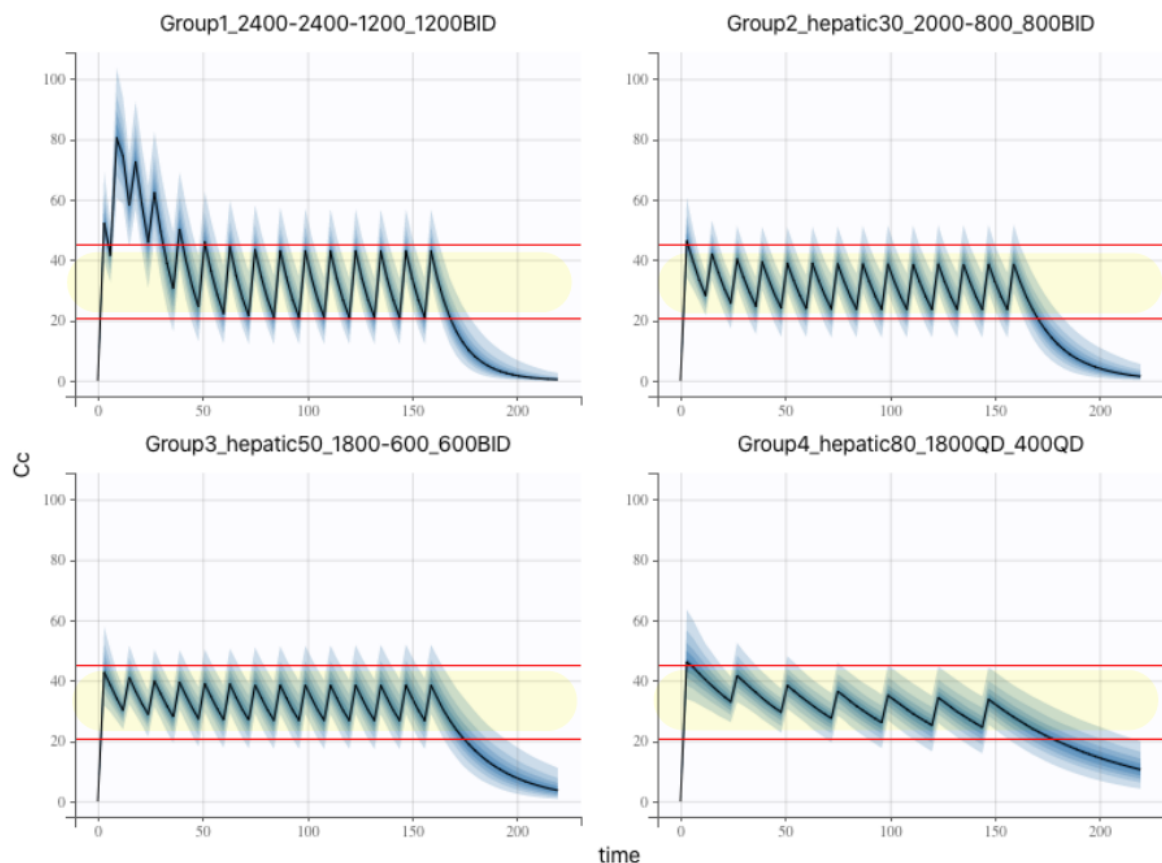
Δ4. Για το «εντατικό» δοσολογικό σχήμα LD:2400mg,2400mg,1200mg ανά 8ώρο, MD:1200 mg BID.

Το «εντατικό» δοσολογικό σχήμα του favipiravir που δοκιμάζεται σε κλινικές μελέτες για την COVID-19 και για τον Ebola, είναι το εξής: LD: 2400mg,2400mg,1200mg ανά 8ώρο, ως δόση φόρτισης και MD:1200 mg BID, ως δόση συντήρησης. Οι προσομοιώσεις με τα αποτελέσματα και οι τροποποιήσεις που προτείνονται για αυτό το δοσολογικό σχήμα σε ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία φαίνονται στον παρακάτω πίνακα 18 και σχήμα 31 αντίστοιχα.

Πίνακας 18. Νέα προτεινόμενα δοσολογικά σχήματα για ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία, ανάλογα την ηπατική τους λειτουργία, που θα λάμβαναν κανονικά το «εντατικό» δοσολογικό σχήμα LD:2400mg,2400mg,1200mg, ανά 8ώρο και MD:1200 mg BID.

Key: LD: δόση φόρτισης, MD: δόση συντήρησης. BID: δις ημερησίως, ανά 12ώρο. QD: μια φορά ημερησίως

Ηπατική λειτουργία	Προτεινόμενο Δοσολογικό σχήμα
30 % μειωμένη	LD: 2000mg, 800mg 12ώρες μετά, MD:800mg BID
50% μειωμένη	LD:1800mg, 600mg 12ώρες μετά, MD:600mg BID
80% μειωμένη	LD:1800mg QD, MD: 400mg QD



Σχήμα 31. Νέα προτεινόμενα δοσολογικά σχήματα του Favipiravir για ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία.

Group 1: ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, έλαβαν το «εντατικό» δοσολογικό σχήμα LD:2400mg,2400μg,1200mg, ανά δόρο και MD:1200mg BID. Group 2: ασθενείς με 30% μειωμένη ηπατική λειτουργία, έλαβαν το δοσολογικό σχήμα LD:2000 mg αρχικά και 800mg 12 ώρες μετά, MD: 800mg BID. Group 3: ασθενείς με 50% μειωμένη ηπατική λειτουργία, έλαβαν το δοσολογικό σχήμα LD:1800 mg αρχικά και 600mg 12 ώρες μετά, MD: 600mg BID. Group 4: ασθενείς με 80% μειωμένη ηπατική λειτουργία, έλαβαν το δοσολογικό σχήμα LD:1800mg QD, MD: 400mg QD.

Key: LD: δόση φόρτιση. MD: δόση συντήρησης. BID: δισ ημερησίως, ανά 12ώρο. QD: μια φορά ημερησίως. Η μαύρη γραμμή απεικονίζει τη μέση τιμή και η μπλε περιοχή απεικονίζει από το 5ο έως το 95ο εκατοστημόριο των προβλεπόμενων από το μοντέλο συγκεντρώσεων

Δ5. Σύγκριση με τη βιβλιογραφία

Στην βιβλιογραφία δεν υπάρχουν πολλές αναφορές για τροποποίηση δοσολογίας του Favipiravir σε ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία. Στην μελέτη των Marra et al. προτάθηκε σε ασθενείς με ήπια ηπατική βλάβη (Child-Pugh A) να χορηγείται το δοσολογικό σχήμα 1200 mg BID ως δόση εφόδου και 800 mg BID ως δόση συντήρησης για μάζιμουμ 13 ημέρες, σε ασθενείς με μέτρια ηπατική βλάβη (Child-Pugh B) προτείνουν το ίδιο δοσολογικό σχήμα αλλά για μέχρι 5 ημέρες και τέλος σε ασθενείς με βαριά ηπατική βλάβη (Child-Pugh C) προτείνουν 800 mg BID ως δόση εφόδου και 400 mg BID ως δόση συντήρησης για 2-3 ημέρες. (Marra F, 2021) Αυτές τις προτάσεις τους, τις βάσισαν στις δοσολογίες που δοκιμάστηκαν στην κλινική μελέτη NCT01419457, η οποία διεξήχθη το 2015 σε

εθελοντές με ηπατική βλάβη για την μελέτη της φαρμακοκινητικής του φαρμάκου σε αυτούς του ασθενείς (Preston, 2015). Συνεπώς αυτές οι προτάσεις για τροποποίηση της δοσολογίας ανάλογα την ηπατική λειτουργία δεν έλαβαν υπόψιν τους τα διαφορετικά δοσολογικά σχήματα που μελετώνται αυτή τη στιγμή για την νόσο COVID-19, ούτε συγκεντρώσεις στόχους ανάλογα το δοσολογικό σχήμα.

Στην κλινική μελέτη NCT04358549 όπου μελέτησε τη χρήση του Favipiravir σε ενδονοσοκομειακούς ασθενείς με COVID-19 συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία και ασθενείς με ηπατική νόσο βαρύτητας Child-Pugh A. Στους ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία χορήγησαν το εξής σχήμα: Ημέρα 1: favipiravir 1800 mg BID, Ημέρες 2-14: 1000 mg BID. Για τους ασθενείς με ηπατική βλάβη χορήγησαν την ίδια δόση φόρτισης την Ημέρα 1, ενώ ως δόση συντήρησης χορήγησαν Ημέρες 2-14: 800 mg BID. (Fujifilm Pharmaceuticals U.S.A., 2020)

E. Συμπεράσματα

Το favipiravir αποτελεί ένα πολλά υποσχόμενο αντικό φάρμακο κατά της COVID-19 και ερευνάται ήδη σε πολλές κλινικές μελέτες. Το μεγάλο ερευνητικό ενδιαφέρον για το φάρμακο είναι πρόδηλο καθώς στην αρχή αυτής της μελέτης υπήρχαν 13 καταγεγραμμένες κλινικές μελέτες που αφορούσαν το Favipiravir, ενώ στο τέλος αυτής της μελέτης οι καταγεγραμμένες κλινικές μελέτες έχουν φτάσει τον αριθμό 66, όπως αυτές φαίνονται στον πίνακα στο παράρτημα. Τα δοσολογικά σχήματα του φαρμάκου που δοκιμάζονται κατά της COVID-19 είναι διάφορα, διότι δεν έχει καθοριστεί ακόμα συγκεκριμένο θεραπευτικό εύρος για το φάρμακο έναντι της νόσου. Το Favipiravir είναι γνωστό ότι μεταβολίζεται ηπατικά και επίσης εμφανίζει ηπατοτοξικότητα. Συνεπώς σε ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία είναι σημαντικό να γίνει τροποποίηση της δοσολογίας, ώστε να μην εμφανιστεί συσσώρευση του φαρμάκου στον οργανισμό και πιθανώς ηπατοτοξικότητα, ειδικά στους ασθενείς με ήδη εγκατεστημένη ηπατική βλάβη. Γι' αυτούς του λόγους, στην εν λόγω μελέτη διενεργήθηκαν προσομοιώσεις, ώστε να προταθούν οι κατάλληλες τροποποιήσεις στα δοσολογικά σχήματα για ασθενείς με 30%, 50% και 80% μειωμένη ηπατική λειτουργία.

Για το δοσολογικό σχήμα LD:1600mg BID, ως δόση φόρτισης και MD:600mg BID, ως δόση συντήρησης, σε ασθενείς με 30% μειωμένη ηπατική λειτουργία προτείνεται να χορηγηθεί το νέο σχήμα: LD:1000mg αρχικά και 400mg 12ώρες μετά, ως δόση φόρτισης και MD: 400mg BID, ως δόση συντήρησης. Σε ασθενείς με 50% μειωμένη ηπατική λειτουργία προτείνεται να χορηγηθεί το νέο σχήμα: LD:800mg αρχικά και 300mg 12ώρες μετά, MD:300mg BID. Σε ασθενείς με 80% μειωμένη ηπατική λειτουργία προτείνεται το νέο σχήμα: LD:800mg QD, MD: 200mg QD.

Για το δοσολογικό σχήμα LD:1800mg BID, ως δόση φόρτισης και MD:800mg BID, ως δόση συντήρησης, σε ασθενείς με 30% μειωμένη ηπατική λειτουργία προτείνεται να χορηγηθεί το νέο σχήμα: LD:1000mg BID, MD: 600mg BID. Σε ασθενείς με 50% μειωμένη ηπατική λειτουργία προτείνεται να χορηγηθεί το νέο σχήμα: LD:1200mg αρχικά και 400mg 12ώρες μετά, MD:400mg BID. Σε ασθενείς με 80% μειωμένη ηπατική λειτουργία προτείνεται το νέο σχήμα: LD:1200mg QD, MD: 300mg QD.

Για το δοσολογικό σχήμα LD:2000mg BID, ως δόση φόρτισης και MD:1000mg BID, ως δόση συντήρησης, σε ασθενείς με 30% μειωμένη ηπατική λειτουργία προτείνεται να χορηγηθεί το νέο σχήμα: LD: 1600mg αρχικά και 700mg 12ώρες μετά, MD:700mg BID. Σε ασθενείς με 50% μειωμένη ηπατική λειτουργία προτείνεται να χορηγηθεί το νέο σχήμα: LD:1500mg αρχικά και 500mg 12ώρες μετά, MD:500mg BID. Σε ασθενείς με 80% μειωμένη ηπατική λειτουργία προτείνεται το νέο σχήμα: LD:1600mg QD, MD: 200mg BID.

Για το δοσολογικό σχήμα LD:2400mg,2400mg,1200mg ανά 8ώρο, ως δόση φόρτισης και MD:1200mg BID, ως δόση συντήρησης, σε ασθενείς με 30% μειωμένη ηπατική λειτουργία προτείνεται να χορηγηθεί το νέο σχήμα: LD: 2000mg αρχικά και 800mg 12ώρες μετά, MD:800mg BID. Σε ασθενείς με 50%

μειωμένη ηπατική λειτουργία προτείνεται να χορηγηθεί το νέο σχήμα: LD:1800mg αρχικά και 600mg 12ώρες μετά, MD:600mg BID. Σε ασθενείς με 80% μειωμένη ηπατική λειτουργία προτείνεται το νέο σχήμα: LD:1800mg QD, MD: 400mg QD.

ΣΤ. Βιβλιογραφία

- Şimşek-Yavuz S, K. Ç. (2021). An update of anti-viral treatment of COVID-19. . *Turk J Med Sci.* , 51(SI-1):3372-3390. doi: 10.3906/sag-2106-250. PMID: 34391321; PMCID: PMC8771049.
- A.A. Ivashchenko, K. D. (2021). AVIFAVIR for treatment of patients with moderate coronavirus disease 2019 (COVID-19): interim results of a phase II/III multicenter randomized clinical trial Clin. . *Infect. Dis.*, , 73 (2021), pp. 531-534, 10.1093/CID/CIAA1176.
- Abuelgasim H, A. C. (2021). Effectiveness of honey for symptomatic relief in upper respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis. . *BMJ Evid Based Med.*, 26(2):57-64.
- Agrawal, U. R. (2020). Favipiravir: A new and emerging antiviral option in COVID-19. . *Med. J. Armed Forces India* , 370–376. .
- Allhumaid S, M. A. (2020). Efficacy and safety of lopinavir/ritonavir for treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. . *Trop Med Infect Dis.* , 5(4):E180.
- Anderson JP, D. R. (2004;). Viral error catastrophe by mutagenic nucleosides. . *Annu Rev Microbiol.* , 58:183-205. doi: 10.1146/annurev.micro.
- ARDS Definition Task Force, R. V. (2012). Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. . *JAMA*, 307(23), 2526–2533. .
- Astuti, I. &. (2020). Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Diabetes & metabolic syndrome*, 14(4), 407–412. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.020>.
- Avigan. (2014). *cdc.gov*. Ανάκτηση από *cdc.gov*.: https://www.cdc.gov.tw/File/Get/ht8jUiB_MI-aKnlwstzwv
- Baranovich T, W. S. (2013). T-705 (favipiravir) induces lethal mutagenesis in influenza A H1N1 viruses in vitro. *Journal of virology*, 87(7):3741-3751. doi:10.1128/JVI.02346-12.
- Barkas, F. N. (2021). Anakinra in hospitalized non-intubated patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford, England)*.
- Batah SS, F. A. (2021). Pulmonary pathology of ARDS in COVID-19: A pathological review for clinicians. *Respir Med.*, 176:106239. doi: 10.1016/j.rmed.2020.106239. Epub 2020 Nov 19. PMID: 33246294; PMCID: PMC7674971.
- Birgand, G. P.-S. (2020). Assessment of Air Contamination by SARS-CoV-2 in Hospital Settings. *JAMA*.
- Bonow RO, F. G.-1. (2020).

- Borobia AM, M.-R. M. (2015). High dose favipiravir: first experience in a patient with Ebola. . *Clinical Therapeutics.* , 37(8):e15. doi:10.1016/j.clinthera.2015.05.054.
- Bosaeed M, M. E. (2021). Favipiravir and Hydroxychloroquine Combination Therapy in Patients with Moderate to Severe COVID-19 (FACCT Trial): An Open-Label, Multicenter, Randomized. *Infect Dis Ther*, 1-17.
- Bouazza, N. T. (2015). Favipiravir for children with Ebola. *Lancet (London, England)*, , 385(9968), 603–604. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60232-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60232-X).
- Cai Q, Y. M. (2020). Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering (Beijing)*, 6(10):1192-1198. .
- Cai, Q., Yang, M., Liu, D., Chen, J., Shu, D., Xia, J., . . . al., e. (2020). Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering*. *Engineering*, 6, 1192–1198.
- Caly L, D. J. (2020). The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.*, 178:104787.
- Cannalire R, C. C. (χ.χ.). Targeting SARS-CoV-2 proteases and polymerase for COVID-19 treatment: state of the art and future opportunities. . *J Med Chem.* , DOI: 10.1021/acs.jmedchem.0c01140.
- Caroline AL, P. D. (2014). Broad spectrum antiviral activity of favipiravir (T-705): protection from highly lethal inhalational Rift Valley Fever. *PLoS Negl Trop Dis.*, 8(4):e2790. Published 2014 Apr 10. doi:10.137.
- cdc. (2014). *Avigan Tablets 200 mg*. Ανάκτηση από https://www.cdc.gov.tw/File/Get/ht8jUiB_MI-aKnlwstzwv
- Cevik M, K. K. (2020). Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. . *BMJ.* , 371:m3862. doi:10.1136/bmj.m3862.
- Channappanavar, R. &. (2017). Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Seminars in immunopathology*, 39(5), 529–539. <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x>.
- Chen C, Z. Y. (2021). Favipiravir Versus Arbidol for Clinical Recovery Rate in Moderate and Severe Adult COVID-19 Patients: A Prospective, Multicenter, Open-Label, Randomized Controlled Clinical Trial. *Front Pharmacol.* , 12:683296. doi:10.3389/fphar.2021.683296 .
- Chen, C., Zhang, Y., Huang, J., Yin, P., Cheng, Z., Wu, J., . . . al., e. (2020). Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A randomized clinical trial. . *medRxiv*.
- Chen, Y. L. (2020). Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. . *ournal of medical virology*, 92(4), 418–423. <https://doi.org/10.1002/jmv.25681>.

- Chinello P, P. N. (2017). QTc interval prolongation during favipiravir therapy in an Ebolavirus-infected patient. . *PLoS Negl Trop Dis.* , 11(12):e0006034. doi:10.1371/journal.pntd.0006034.
- Chippa V, A. A. (2022). Post Acute Coronavirus (COVID-19) Syndrome. *StatPearls Publishing* , PMID: 34033370.
- Choy, K.-T. e. (2020). Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. . *Antiviral. Res.* , 3, 178 .
- ciplamed.* (2020, 11 27). Ανάκτηση από <https://www.ciplamed.com/content/ciplenza-tablets>
- Cui J, L. F. (2019). Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.*
- Díaz LA, I. F. (2020). High prevalence of hepatic steatosis and vascular thrombosis in COVID-19: a systematic review and meta-analysis of autopsy data. *World J Gastroenterol.*, 26(48):7693-706.
- Dabbous, H. A.-E.-S. (2021). Efficacy of favipiravir in COVID-19 treatment: a multi-center randomized study. *Arch Virol* 166, 949–954 .
- Doi Y, H. M. (2020). A Prospective, randomized, open-label trial of early versus late favipiravir therapy in hospitalized patients with COVID-19. *Antimicrobial Agents Chemotherapy.*, 17;64(12):e01897- 20. doi: 10.1128/AAC.01897-20.
- Driggin E, M. M.-1. (2020).
- Driouich JS, C. M. (2021;). Favipiravir antiviral efficacy against SARS-CoV-2 in a hamster model. . *Nature Communications*, 12(1):1735. doi: 10.1038/s41467-021-21992-w.
- Du YX, C. X. (2020). Favipiravir: Pharmacokinetics and Concerns About Clinical Trials for 2019-nCoV Infection. *Clin Pharmacol Ther.* , 108(2):242-247. doi:10.1002/cpt.1844.
- Du, Y. X. (2020). Response to "Dose Rationale for Favipiravir Use in Patients Infected With SARS-CoV-2". . *Clinical pharmacology and therapeutics*, , 108(2), 190. <https://doi.org/10.1002/cpt.1878>.
- Eloy P, S. C. (2020). Dose rationale for favipiravir use in patients infected with SARS- CoV-2. *Clinical Pharmacological Therapy.*, 108(2):188. doi: 10.1002/cpt.1877.
- Eloy P, S. C. (2020). Dose rationale for Favipiravir use in patients infected with SARS-CoV-2. . *Clin Pharmacol Ther.* , 108(2):188.
- Eloy P, S. C. (2020). Dose Rationale for Favipiravir Use in Patients Infected With SARS-CoV-2. . *Clin Pharmacol Ther.* , 108(2):188. doi:10.1002/cpt.1877.

- Eloy, P. L. (2022). High doses of favipiravir in two men survivors of Ebola virus disease carrying Ebola virus in semen in Guinea. *IDCases*. *IDCases*, , 27, e01412. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2022.e01412>.
- EMA. (2020). *EUROPEAN MEDICINES AGENCY*. Ανάκτηση από <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatory-covid-19>
- EMA. (2021). (EMA, EMA advises against use of ivermectin for the prevention or treatment of COVID-19 outside randomised clinical trials., 2021).
- EMA. (2021). EMA advises against use of ivermectin for the prevention or treatment of COVID-19 outside randomised clinical trials. Ανάκτηση από EMA advises against use of ivermectin for the prevention or treatment of COVID-19 outside randomised clinical trials.: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-advises-against-use-ivermectin-prevention-treatment-covid-19-outside-randomised-clinical-trials>
- EMA. (2021). EMA advises against use of ivermectin for the prevention or treatment of COVID-19 outside randomised clinical trials.
- EMA. (2021). EMA advises against use of ivermectin for the prevention or treatment of COVID-19 outside randomised clinical trials.
- EMA. (2021). *EMA issues advice on use of sotrovimab (VIR-7831) for treating COVID-19*. Ανάκτηση από <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-sotrovimab-vir-7831-treating-covid-19>
- Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, C. C.-1. (2020).
- Ergür FÖ, Y. M. (2022). Adverse effects associated with favipiravir in patients with COVID-19 pneumonia: a retrospective study. . *Sao Paulo Med J* , S1516-31802022005007205. doi: 10.1590/1516-3180.2021.0489.R1.13082021.
- F. Wu, S. Z. (χ.χ.).
- F. Wu, S. Z. (2020). , A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*, 265–269.
- F., L. (2016). Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins. *Annual review of virology*, 3(1), 237–261. <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-110615-042301>.
- FDA. (2021, FEBRUARY 4). Ανάκτηση από <https://www.fda.gov/news-events/fda-brief/fda-brief-fda-updates-emergency-use-authorization-covid-19-convalescent-plasma-reflect-new-data>

- FDA. (2021). *Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Additional Monoclonal Antibody for Treatment of COVID-19*. Ανάκτηση από <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-additional-monoclonal-antibody-treatment-covid-19>
- Fehr AR, P. S. (2015). Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol.*, 25720466, 1282:1-23. doi: 10.1007/978-1-4939-2438-7_1. PMID:; PMC4369385., PMCID:.
- Finberg RW, A. M. (2021). US201 Study: A Phase 2, Randomized Proof-of-Concept Trial of Favipiravir for the Treatment of COVID-19. *Open Forum Infect Dis.* . *Open Forum Infect Dis.* , 8(12):ofab563. Published 2021 Dec 7. doi:10.1093/ofid/ofab563.
- Florindo HF, K. R.-K. (2020). Immune-mediated approaches against COVID-19. . *Nat Nanotechnol.* , 15(8):630-645. doi:10.1038/s41565-020-0732-3.
- Food and Drug Administration . (2021). Ανάκτηση από Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization for paxlovid: <https://www.fda.gov/media/155050/download>.
- Food Drug Administration. (2021, December 22). Ανάκτηση από Emergency Use Authorization 105: <https://www.fda.gov/media/155049/download>
- Fujifilm Pharmaceuticals U.S.A., I. (2020). Study of the Use of Favipiravir in Hospitalized Subjects With COVID-19. . <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04358549>.
- Furuta Y, K. T. (2017). Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.*, 93(7):449–63.
- Furuta Y, T. K. (2009). T-705 (favipiravir) and related compounds: Novel broad-spectrum inhibitors of RNA viral infections. . *Antiviral Research.*, Jun;82(3):95-102. DOI: 10.1016/j.antiviral.2009.02.198. PMID: 19428599; PMCID: PMC7127082.
- Furuta, Y. G. (2013). Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. . *Antiviral research.*, 100(2), 446–454. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.09.015>.
- Gök, S. B. (2021). (2021). The safety profile of favipiravir in COVID-19 patients with severe renal impairment. . *International journal of clinical practice*, 75(12), e14938. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14938>.
- Gülhan R, E. E. (2022). Pharmacokinetic characterization of favipiravir in patients with COVID-19 [published online ahead of print, 2022 Jan 10]. . *Br J Clin Pharmacol.* , ;10.1111/bcp.15227. doi:10.1111/bcp.15227.
- Goldsmith, C. S. (2004). Ultrastructural characterization of SARS coronavirus. *Emerging infectious diseases*, 10(2), 320–326. <https://doi.org/10.3201/eid1002.030913>.

- Goyal, A. C.-O. (2020). Potency and timing of antiviral therapy as determinants of duration of SARS-CoV-2 shedding and intensity of inflammatory response. . *Science advances*, , 6(47), eabc7112. <https://doi.org/10.1126/sciadv>.
- Group, P. C., Yu LM, B. M., & trial., I. b.-1. (2021). *Inhaled budesonide for COVID-19 in people at higher risk of adverse outcomes in the community: interim analyses from the PRINCIPLE trial. 2021.* Ανάκτηση από medRxiv.: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.10.21254672v1>
- Group, R. C. (2020). Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet (London, England)*, 396(10259), 1345–1352.
- Group, R. C., & Horby P, L. W. (2021). Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. . *N Engl J Med.*, 384(8):693-704.
- Group, W. R.-1., & Sterne JAC, M. S. (2020). Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. . *JAMA*.
- Guan WJ, N. Z. (2020).
- Halpin S, O. R. (2021 Mar). Long COVID and chronic COVID syndromes. . *J Med Virol.* , 93(3):1242-1243.
- Hamers L, K. M. (2015). Sepsis-induced immunoparalysis: mechanisms, markers, and treatment options. . *Minerva Anesthesiol.* , 81(4):426-39. .
- Hassanipour, S. e. (2021). “The efficacy and safety of Favipiravir in treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of clinical trials.” . *Scientific reports*, vol. 11,1 11022. doi:10.1038/s41598-021-90551-6.
- Horby PW, M. M. (2021). Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv*.
- Hotchkiss RS, M. G. (2013). Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. . *Nat Rev Immunol.* , 13(12):862-74.
- Huang C, H. L. (2021). 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. . *Lancet.* , 397(10270):220-232.
- Irie K, N. A. (2020). Pharmacokinetics of favipiravir in critically ill patients with COVID-19. . *Clinical Translational Science* , 13(5):880-885. doi: 10.1111/cts.12827.

- Ison, M. G. (2021). Understanding the pharmacokinetics of Favipiravir: Implications for treatment of influenza and COVID-19. . *EBioMedicine*, , 63, 103204. ; <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.103204>.
- Joshi S, P. J. (2021). Role of favipiravir in the treatment of COVID-19. . *Int J Infect Dis.* , ;102:501-508. doi:10.1016/j.ijid.2020.10.069.
- Kabinger F., S. C. (2021). Mechanism of molnupiravir-induced SARS-CoV-2 mutagenesis. . *Nat Struct Mol Biol.* , 28(9):740–746.
- Kaptein SJF, J. S. (2020). Favipiravir at high doses has potent antiviral activity in SARS-CoV-2-infected hamsters, whereas hydroxychloroquine lacks activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 117(43):26955-26965. doi: 10.1073/pnas.2014441117.
- Kei Irie, A. N. (2021). Population pharmacokinetics of favipiravir in patients with COVID-19. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.*, 10(10):1161-1170. doi:10.1002/psp4.12685.
- Kerber, R. L.-Z. (2019). Laboratory Findings, Compassionate Use of Favipiravir, and Outcome in Patients With Ebola Virus Disease, Guinea, 2015-A Retrospective Observational Study. *The Journal of infectious diseases.*, 220(2), 195–202. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz078>.
- Koshi E, S. S. (2021). Efficacy of favipiravir for an end stage renal disease patient on maintenance hemodialysis infected with novel coronavirus disease 2019. . *CEN Case Rep.* , 10(1):126-131.
- Kreuzberger N, H. C. (2021). SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev.*, 9(9):CD013825. .
- Langford BJ, S. M. (2021). Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.*, 27(4):520-31.
- Lauer SA, G. K.-1. (2020).
- Letko M, M. A. (2020). Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol.*, 5(4):562-569. doi: 10.1038/s41564-020-0688-y. Epub 2020 Feb 24. PMID: 32094589; PMCID: PMC709.
- Li X, G. M.-1. (2020). 32282863, 10(2):102-108. doi: 10.1016/j.jpha.2020.03.001. Epub 2020 Mar 5.
- Li, F. (2016). Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins. *Annual review of virology*, 3(1), 237–261.
- Li, G. F.-4. (2020).
- Little, P. (2020). Non-steroidal anti-inflammatory drugs and covid-19. *BMJ*, 368:m1185.

- Lopes RD, d. B. (2020). Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. . *lancet*.
- Lu R, Z. X. (2020). doi:10.1016/S0140-6736(20)30251-8, 395(10224):565-574.
- Lu, R. Z. (χ.χ.).
- Machhi J, H. J.-C.-2. (2020). 15(3):359-386. .
- Machhi, J. e. (2020). “The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections.”. *Journal of neuroimmune pharmacology : the official journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology*, vol. 15,3 .
- Madelain, V. G. (2016). Favipiravir Pharmacokinetics in Nonhuman Primates and Insights for Future Efficacy Studies of Hemorrhagic Fever Viruses. *Antimicrobial agents and chemotherapy*,, 61(1), e01305-16. <https://doi.org/10.1128/AAC.01305-16>.
- Madelain, V., Nguyen, T., Olivo, A., de Lamballerie, X., Guedj, J., Taburet, A., & Mentré, F. (2016). Ebola virus infection: Review of the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of drugs considered for testing in human efficacy trials. *Clin. Pharm.*, 55, 907–923.
- Manabe, T. K. (2021). Favipiravir for the treatment of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* , 489.
- Mangkuliguna G, G. S. (2021). Efficacy and safety of azithromycin for the treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* .
- Marra F, S. E.-S. (2021). Recommendations for Dosing of Repurposed COVID-19 Medications in Patients with Renal and Hepatic Impairment. . *Drugs R. D.* , 21(1):9-27. doi:10.1007/s40268-020-00333-0.
- Masters P. S., 6. 1.-2.-3.-3. (2006). The molecular biology of coronaviruses. *Advances in virus research*.
- Mattiuzzi C, L. G. (2020). Which lessons shall we learn from the 2019 novel coronavirus outbreak? . *Ann Transl Med.*, 8(3):48.
- Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. (2021). *COVID-19 therapeutic alert: inhaled budesonide for adults (50 years and over) with COVID-19*. . Ανάκτηση από <https://www.cas.mhra.gov.uk/ViewandAcknowledgment/ViewAlert.aspx?AlertID=103154>
- Mentré F, T. A. (2015). Dose regimen of favipiravir for Ebola virus disease. . *Lancet Infect Dis.*, 15(2), 150–151. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)71047-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)71047-3).

- Mentré, F. e. (2015). “Dose regimen of favipiravir for Ebola virus disease.” . *The Lancet. Infectious diseases* , vol. 15,2 (2015): 150-1. doi:10.1016/S1473-3099(14)71047-3.
- Mojoli F, M. S. (2020). Our recommendations for acute management of COVID-19. . *Crit Care.*, 24(1):207.
- Monk PD, M. R. (2021). Safety and efficacy of inhaled nebulised interferon beta-1a (SNG001) for treatment of SARS-CoV-2 infection: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med.*, 9(2):196-206.
- Moore LK, T. T. (2020). Prevention, diagnosis, and treatment of VTE in patients with coronavirus disease 2019: CHEST guideline and expert panel report. . *Chest.* , 158(3):1143-63.
- Nalbandian A, S. K.-N.-D. (2021 Apr;). Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* , 27(4):601-615.
- Naqvi AAT, F. K. (2020). Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.*, 1866(10):165878.
- Naqvi AAT, F. K. (2020). Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. . *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* , 1866(10):165878. doi:10.1016/j.bbdis.2020.165878.
- National Institute for Health and Care Excellence. (2021). *COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19*. Ανάκτηση από <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191>
- National Institutes of Health. (2021). *Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines*. . Ανάκτηση από <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>
- NCT01068912. (2015). Dose-Finding Study of Favipiravir in the Treatment of Uncomplicated Influenza . <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01068912?term=favipiravir&cond=Influenza&draw=2&rank=1>.
- NCT01728753. (2015). T-705a Multicenter Study in Adults Subjects With Uncomplicated Influenza (FAVOR) . <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01728753?term=favipiravir&cond=Influenza&draw=2&rank=4>.
- NCT02739477. (2016). *clinicaltrials.gov*. Ανάκτηση από <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02739477?term=favipiravir&cond=Ebola&draw=2&rank=1>

- NCT04303299. (2021). Fight COVID-19 Trial (FIGHT-COVID-19) . *Rajavithi Hospital*,
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04303299?term=favipiravir&cond=COVID-19&draw=6&rank=42>.
- NCT04346628. (2022). Oral Favipiravir Compared to Placebo in Subjects With Mild COVID-19 .
Stanford University,
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04346628?term=favipiravir&cond=COVID-19&draw=3&rank=13>.
- NCT04448119. (2021). Control of COVID-19 Outbreaks in Long Term Care .
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04448119?term=favipiravir&cond=COVID-19&draw=3&rank=15>.
- NCT04464408. (2021). Favipiravir Therapy in Adults With Mild COVID-19 (Avi-Mild). *King Abdullah International Medical Research Center* ,
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04464408?term=favipiravir&cond=COVID-19&draw=2&rank=2>.
- NCT04558463. (2020). The Effectivity and Safety of Favipiravir Compared to Oseltamivir as Adjuvant Therapy for COVID-19 .
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04558463?term=favipiravir&cond=COVID-19&draw=2&rank=9>.
- Nguyen, T. H. (2017). Favipiravir pharmacokinetics in Ebola-Infected patients of the JIKI trial reveals concentrations lower than targeted. . *PLoS neglected tropical diseases*, 11(2) ;
<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005389>.
- NHS. (2021). Ανάκτηση από
<https://www.cas.mhra.gov.uk/ViewandAcknowledgment/ViewAlert.aspx?AlertID=103152>
- NICE. (2021). Ανάκτηση από COVID-19 guideline:
<https://app.magicapp.org/#/guideline/L4Qb5n/section/jXzpen>
- NICE. (2021). *COVID 19 rapid evidence summary: Anakinra for COVID-19 associated secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis.* Ανάκτηση από
<https://www.nice.org.uk/advice/es26/chapter/Key-messages>
- NIH. (2021). *Covid 19 treatment guidelines.* Ανάκτηση από
<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/about-the-guidelines/whats-new/>
- Owen DR, A. C. (2021). An oral SARS-CoV-2 Mpro inhibitor clinical candidate for the treatment of COVID-19. *science*, 374 (6575): 1586–1593.

- Parasher A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, C. p., & 32978337., 9.-3. d.-2.-1. (2020).
- Parasher, A. (2021). COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology Clinical presentation and Treatment. *Postgrad Med J*.
- Patrick F. Smith, M. D. (2020). Dosing will be a key success factor in repurposing antivirals for COVID-19 . *British Journal of Clinical Pharmacology*, Volume87, Issue9,Pages 3451-3454; <https://doi.org/10.1111/bcp.14314>.
- Pavan, M. e. (2021). “Supervised Molecular Dynamics (SuMD) Insights into the mechanism of action of SARS-CoV-2 main protease inhibitor PF-07321332.” . *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry* , vol. 36,1, 1646-1650. doi:10.1080/14756366.2021.
- Pertinez H, R. R. (2021). Pharmacokinetic modelling to estimate intracellular favipiravir ribofuranosyl-5'-triphosphate exposure to support posology for SARS-CoV-2. . *Antimicrob Chemother.* , 76(8):2121-2128. doi:10.1093/jac/dkab135.
- Pharmaceutical and Food Safety Bureau Ministry of Health. (2014, March 4). *Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau Ministry of Health, Labour and Welfare.* Ανάκτηση από Report on the Deliberation Results: <https://www.pmda.go.jp/files/000210319.pdf>
- Pilkington, V. P. (2020). A review of the safety of favipiravir - a potential treatment in the COVID-19 pandemic? *Journal of virus eradication*, , 6(2), 45–51. [https://doi.org/10.1016/S2055-6640\(20\)30016-9](https://doi.org/10.1016/S2055-6640(20)30016-9).
- Prakash A, S. H. (2020). Systematic review and meta-analysis of effectiveness and safety of favipiravir in the management of novel coronavirus (COVID-19) patients. . *Indian J Pharmacol.* , 52(5):414-421. doi: 10.4103/ijp.ijp_998_20. PMID: 33283773; PMCID: PMC8025763.
- Preston, R. A. (2015). Pharmacokinetics of favipiravir in volunteers with hepatic impairment. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01419457>.
- Promptchara, E. K.-1.-9.-2.-0. (2020).
- Rabi, F. A.-N.-C.-2. (2019).
- Rastogi, M. P. (2020). SARS coronavirus 2: from genome to infectome. . *Respir Res* 21 , <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01581-z>.
- Razani, N. M.-C.-2. (2020).

- RECOVERY. (2021). Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial. *Lancet (London, England)*, 397(10289), 2049–2059. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21).
- RECOVERY Collaborative Group. . (2021). Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*, 397(10274):605-12.
- RECOVERY Collaborative; Horby P, Mafham M, Linsell L, et al. (2020). Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med.*, 383(21):2030-40.
- Reyes AZ, Hu KA, Teperman J, et al. . (2021). Anti-inflammatory therapy for COVID-19 infection: the case for colchicine. *Ann Rheum Dis.*, 80(5):550-7.
- Rochwerg B, S. R. (2021). Update to living WHO guideline on drugs for covid-19. . *BMJ*, 372:n860.
- Rochwerg B, Siemieniuk RA, Lamontagne R, et al. (2021). Update to living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ.*, 374:n1703.
- Romano M, R. A. (2020). A Structural View of SARS-CoV-2 RNA Replication Machinery: RNA Synthesis, Proofreading and Final Capping. . *Cells*, 32443810, 9(5):1267. doi: 10.3390/cells9051267. PMID:; PMC7291026., PMCID:.
- Roshdy A, Z. S. (2021). COVID-19 and the heart: a systematic review of cardiac autopsies. *Front Cardiovasc Med.* , 7:626975.
- S., M. P. (2006). The molecular biology of coronaviruses. *Advances in virus research*, 66, 193–292. [https://doi.org/10.1016/S0065-3527\(06\)66005-3](https://doi.org/10.1016/S0065-3527(06)66005-3).
- Schoeman, D. &. (2019). Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virology journal*, 16(1), 69. <https://doi.org/10.1186/s12985-019-1182-0>.
- Seftel D, B. D. (2021). Prospective cohort of fluvoxamine for early treatment of coronavirus disease 19. *Open Forum Infect Dis.*, 8(2):ofab050.
- Shannon, A. S. (2020). Rapid incorporation of Favipiravir by the fast and permissive viral RNA polymerase complex results in SARS-CoV-2 lethal mutagenesis. *Nat Commun* , 4682.
- Sheahan T.P., S. A. (2020). An orally bioavailable broad-spectrum antiviral inhibits SARS-CoV-2 in human airway epithelial cell cultures and multiple coronaviruses in mice. . *Sci Transl Med.* 2020 Apr 29;12(541), 12(541).
- Shinkai M, T. K. (2021). Efficacy and Safety of Favipiravir in Moderate COVID-19 Pneumonia Patients without Oxygen Therapy: A Randomized, Phase III Clinical Trial. . *Infect Dis Ther.* , 10(4):2489-2509. doi:10.1007/s40121-021-00517-4.

- Singh B, R. H. (2021). Chloroquine or hydroxychloroquine for prevention and treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev.*, (2):CD013587.
- Singh, A. K. (2021). “Molnupiravir in COVID-19: A systematic review of literature.” . *Diabetes & metabolic syndrome* , vol. 15,6 (2021): 102329. doi:10.1016/j.dsx.2021.102329.
- Sissoko, D. (D). A. Ανάκτηση από B: C
- Sissoko, D. e. (2016). “Experimental Treatment with Favipiravir for Ebola Virus Disease (the JIKI Trial): A Historically Controlled, Single-Arm Proof-of-Concept Trial in Guinea.”. *PLoS medicine* , vol. 13,3 e1001967, doi:10.1371/journal.pmed.1001.
- Solomon IH, N. E. (2020). Neuropathological features of Covid-19. *N Engl J Med.* , 383(10):989-92.
- Sreekanth Reddy O, L. W. (2021). Tackling COVID-19 Using Remdesivir and Favipiravir as Therapeutic Options. *Chembiochem*.
- Sukhatme VP, R. A. (2021). Fluvoxamine: a review of its mechanism of action and its role in COVID-19. *Front Pharmacol.*, 12:652688.
- Sun X, W. T.-1. (2020). Cytokine storm intervention in the early stages of COVID-19 pneumonia. *Cytokine Growth Factor Rev.* 53:38-42.
- Takoi H, T. Y. (2020). Favipiravir-induced fever in coronavirus disease 2019: A report of two cases. . *Int J Infect Dis.* , 101:188-190. doi:10.1016/j.ijid.2020.09.1450.
- Tardif JC, B. N. (2021). Colchicine for community-treated patients with COVID-19 (COLCORONA): a phase 3, randomised, double-blinded, adaptive, placebo-controlled, multicentre trial. . *Lancet Respir Med.* , 9(8):924-32.
- Udwadia ZF, S. P. (2021). Efficacy and safety of favipiravir, an oral RNA-dependent RNA polymerase inhibitor, in mild-to-moderate COVID-19: A randomized, comparative, open-label, multicenter, phase 3 clinical trial. . *Int J Infect Dis.* , 22:S1201-9712(22)00237-5. doi: 10.1016/j.ijid.2022.04.035.
- Vetter P, V. D.-1. (2020). 369:m1470. .
- Wan Y, S. J.-L. (2020).
- Wang M, C. R. (2020). Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. . *Cell Res.*, 30(3):269-71.
- Wang, Y. Z. (2020). Phase 2a, open-label, dose-escalating, multi-center pharmacokinetic study of favipiravir (T-705) in combination with oseltamivir in patients with severe influenza. *EBioMedicine*, 62, 103125. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.103125>.

- WHO. (2021). *COVID-19 clinical management: living guidance*. Ανάκτηση από <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>
- WHO. (2021). *Therapeutics and COVID-19: living guideline*. Ανάκτηση από <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.2>.
- WHO Solidarity Trial; Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, et al. (2021). Repurposed antiviral drugs for Covid-19: interim WHO Solidarity trial results. *N Engl J Med.*, 384(6):497-511.
- Wiersinga WJ, R. A.-1. (2020). Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease . *JAMA*, 324(8):782-793. .
- World health Organization. (χ.χ.). Ανάκτηση από <https://covid19.who.int>
- Wu JT, L. K., & Epub, 3.-6. d.-6. (2020). Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. *Lancet*.
- Wu JT, L. K.-n., & 10.1016/S0140-6736(20)30260-9., 3.-6. d. (χ.χ.).
- Wu Z, H. R. (2020). Elevation of plasma angiotensin II level is a potential pathogenesis for the critically ill COVID-19 patients. *Crit Care.*, 24(1):290.
- Xiang HR, Cheng X, Li Y, et al. . (2021). Efficacy of IVIG (intravenous immunoglobulin) for corona virus disease 2019. *Int Immunopharmacol.* , 96:107732.
- Xu Z, S. L., & 2020, :. L. (2020). Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.*, 8(4):420-422. .
- Xu, H. Z. (2020). High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. . *International journal of oral science*, .
- Yang X, Y. Y.-C.-2.-c., & Lan, 8. (2020).
- Yelin D, M. I. (2021). Long COVID-19-it's not over until? . *Clin Microbiol Infect.* , 27(4):506-508. .
- Yu LM, B. M. (2021). Inhaled budesonide for COVID-19 in people at high risk of complications in the community in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet*.
- Z. Jin, X. D. (2020). Structure of Mpro from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors. . *Nature* , 582, 289–293 .
- Zhao, L. &. (2021). Mechanism of action of favipiravir against SARS-CoV-2: Mutagenesis or chain termination?. . *Innovation (Cambridge (Mass.))*, 2(4), 100165. <https://doi.org/10.1016/j.xinn.2021.100165>.
- Zhou F, Y. T.-1. (2020).

Zhu N, Z. D. (2020). China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. *N Engl J Med.*, 382(8):727-733.

Zuo, Y. Y. (2020). Neutrophil extracellular traps in COVID-19.

Z. Παράρτημα

Rank	Title	Conditions	Locations	URL
1	Clinical Study To Evaluate The Performance And Safety Of Favipiravir in COVID-19	COVID-19	Asst Fatebenefratelli Sacco, Milano, Italy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04336904
2	Favipiravir Therapy in Adults With Mild COVID-19	COVID-19	Prince Mohammed Bin Abdul Aziz Hospital - Al Madinah, Al Madinah, Saudi Arabia King Fahad Hospital - Madinah, Al Madf' nah, Saudi Arabia Primary Health Care-Safiyah, Al Madf' nah, Saudi Arabia King Abdullah Medical City - Makkah, Mecca, Saudi Arabia King Abdulaziz Medical City - Riyadh, Riyadh, Saudi Arabia Primary Health Care-Al Mansoura, Riyadh, Saudi Arabia Primary Health Care-Al Urijah, Riyadh, Saudi Arabia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04464408

3	Study of the Use of Favipiravir in Hospitalized Subjects With COVID-19	COVID-19	HonorHealth, Scottsdale, Arizona, United States University of Miami Miller School of Medicine, Miami, Florida, United States Boston Medical Center, Boston, Massachusetts, United States Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, United States Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, United States UMass Memorial Health Care, Worcester, Massachusetts, United States Atlantic Health System / Morristown Medical Center, Morristown, New Jersey, United States Houston Methodist Hospital, Houston, Texas, United States	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04358549
4	Efficacy and Safety of Favipiravir in the Treatment of COVID-19 Patients Over 15 Years of Age	COVID-19	Hacettepe University, School of Medicine, Ankara, Turkey	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04474457
5	Favipiravir in Hospitalized COVID-19 Patients	COVID-19	Shahid Modarres Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran, Islamic Republic of	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04359615

6	A Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Study Evaluating Favipiravir in Treatment of COVID-19	COVID-19	The First Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, Shangcheng District, China Peking University First Hospital, Beijing, Xicheng District, China Department of Internal Medicine Pneumology and infectious diseases Neukölln Clinic, Berlin, Germany Medical clinic and polyclinic IV Hospital of the University of Munich, München, Germany Infectious Diseases Hospital Cluj-Napoca, Cluj-Napoca, Cluj, Romania National Institute of Infectious Diseases "Prof. Dr. Matei Bals", Bucharest, Ilfov, Romania "Dr. Victor Babes" Infectious Diseases and Pneumofiziologie Clinical Hospital Timisoara, Timisoara, Timis, Romania "Dr. Victor Babes" Infectious Diseases and Pneumofiziologie Clinical Hospital Timisoara, Timisoara, Timis, Romania Dr. Victor Babes Infectious Diseases and Pneumofiziologie Clinical Hospital Timisoara, Timisoara, Timis, Romania Emergency County Hospital "Pius Brinzeu" Timisoara, Timisoara, Timis, Romania	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04425460
---	---	----------	--	---

7	Ivermectin With Favipiravir in Mild-to-moderate COVID-19 Patients	COVID-19	JC Kevin Sathorn Bangkok Hotel, Bangkok, Thailand Songklanagarind Hospital, Bangkok, Thailand	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05155527
8	Randomized Multicenter Study on the Efficacy and Safety of Favipiravir for Parenteral Administration Compared to Standard of Care in Hospitalized Patients With COVID-19	COVID-19	Regional budgetary health care institution "Ivanovo Clinical Hospital named after Kuvaevs", Ivanovo, Russian Federation State Budgetary Institution of Healthcare of the City of Moscow "City Clinical Hospital No. 24 of the Department of Healthcare of the City of Moscow", Moscow, Russian Federation State Clinical Hospital ,Ññ50, Moscow, Russian Federation Regional Clinic Hospital of Ryazan, Ryazan', Russian Federation Medical institute Ogarev Mordovia State university, Saransk, Russian Federation Smolensk clinical hospital ,Ññ1, Smolensk, Russian Federation	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05185284
9	The Effectivity and Safety of Favipiravir Compared to Oseltamivir as Adjuvant Therapy for COVID-19	Covid19	Cipto Mangunkusumo National Referral Hospital, Jakarta, DKI Jakarta, Indonesia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04558463

10	An Adaptive Study of Favipiravir Compared to Standard of Care in Hospitalized Patients With COVID-19	COVID-19	<p>Republican Clinical Hospital, Makhachkala, Russian Federation "K+31" Clinic, Moscow, Russian Federation "Khaven" Llc, Moscow, Russian Federation Central Clinical Hospital with Polyclinic, Moscow, Russian Federation Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation City Clinical Hospital n.a. O.M. Filatov, Moscow, Russian Federation City Clinical Hospital named after S.S. Yudin, Moscow, Russian Federation City Clinical Hospital No. 24, Moscow, Russian Federation City Clinical Hospital No. 51, Moscow, Russian Federation First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Moscow, Russian Federation Moscow State University n.a. M. V. Lomonosov, Moscow, Russian Federation National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation City Hospital ,Ññ 33 of the Leninsky region of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, Russian Federation Infectious clinical hospital No.2 of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, Russian Federation Ryazan State Medical University named after I.P. Pavlov, Ryazan, Russian Federation Military Medical Academy named after S.M. Kirova, Saint Petersburg, Russian Federation Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation Clinical hospital No.1, Smolensk, Russian Federation Regional Clinic Hospital, Tver, Russian Federation Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation Yakutsk City Clinical Hospital, Yakutsk, Russian Federation Yaroslavl Regional Clinical Hospital for War Veterans, Yaroslavl, Russian Federation</p>	<p>https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04434248</p>
----	--	----------	---	--

11	Clinical Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Favipiravir in Moderate to Severe COVID-19 Patients	Covid19	Jaber Al-Ahmad Al-Sabah Hospital (South Surra), Kuwait City, Kuwait Mishref Field Hospital (Mishref), Kuwait City, Kuwait	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04529499
12	Safety and Efficacy of Maraviroc and/or Favipiravir With Standard Therapy in Severe COVID-19 Adults	COVID-19	Hospital General de MV@xico "Dr. Eduardo Liceaga", Mexico City, Cdmx, Mexico	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04475991
13	Oral Favipiravir Compared to Placebo in Subjects With Mild COVID-19	Sars-CoV2 COVID-19	Stanford University, Stanford, California, United States	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04346628
14	Efficacy and Safety of Favipiravir in Management of COVID-19	Coronavirus Disease (COVID-19)	Faculty of Medicine Ain Shams University Research Institute- Clinical Research Center, Cairo, Non-US, Egypt	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04349241
15	Control of COVID-19 Outbreaks in Long Term Care	COVID-19 SARS-CoV-2	Mount Sinai Hospital, Toronto, Ontario, Canada	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04448119
16	Efficacy and Safety of Favipiravir and Ribavirin Formulation for Treatment of COVID-19	SARS-CoV2 COVID-19	Ankara University, School of Medicine, Ankara, Cebeci, Turkey Ankara City Hospital, Ankara, Turkey Koc University Hospital, Istanbul, Turkey Umraniye Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04828564
17	Study on Safety and Efficacy of Favipiravir (Favipira) for COVID-19 Patient in Selected Hospitals of Bangladesh	COVID-19 Favipiravir (Favipira)	Mahanagar General Hospital, Dhaka (Site-1), Mugda Medical College Hospital, Dhaka (Site-2), Kurmitola General Hospital, Dhaka (Site-3), Dhaka Medical College Hospital, Dhaka (Site-4), Dhaka, Bangladesh	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04402203

18	Favipiravir in High-risk COVID-19 Patients	Covid19	Penang General Hospital, George Town, Pulau Pinang, Malaysia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04818320
19	Study of Favipiravir Compared to Standard of Care in Hospitalized Patients With COVID-19	COVID-19	State Clinical Hospital ,Ññ50, Moscow, Russian Federation Regional Clinic Hospital of Ryazan, Ryazan', Russian Federation City Hospital N40 of Kurortny District, Saint Petersburg, Russian Federation Medical institute Ogarev Mordovia State university, Saransk, Russian Federation Smolensk clinical hospital ,Ññ1, Smolensk, Russian Federation	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04542694
20	Favipiravir vs Hydroxychloroquine vs Control in COVID -19	SARS-CoV 2 COVID-19	Royal College of Surgeons in Ireland - Bahrain, Manama, Bahrain	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04387760
21	Favipiravir +/- Nitazoxanide: Early Antivirals Combination Therapy in COVID-19	Covid19	Hospital de InfectologV#a "Daniel MV©ndez HernV°ndez" del Centro MV©dico Nacional La Raza, Ciudad de Mexico, Azcapotzalco, Mexico	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04918927
22	Philippine Trial to Determine Efficacy and Safety of Favipiravir for COVID-19	Covid19	Dr. Regina Berba, Manila, National Capital Region, Philippines	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05014373
23	Efficacy of Favipiravir in Treatment of Mild & Moderate COVID-19 Infection in Nepal	Covid19	Armed Police Force Hospital, Kathmandu, Bagmati, Nepal Charak Memorial Hospital, Pokhara, Gandaki, Nepal	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04694612

24	The Prevent Severe COVID-19 (PRESECO) Study	Covid19	<p>Cahaba Research, Inc., Pelham, Alabama, United States Absolute Clinical Research, Phoenix, Arizona, United States B.G Clinical Research Center, LLC, Little Rock, Arkansas, United States Xera Med Research, Boca Raton, Florida, United States Synergy Healthcare, Bradenton, Florida, United States Best Quality Research, Inc., Hialeah, Florida, United States Elixia Clinical Research Collaborative, Hollywood, Florida, United States Homestead Associates In Research, Miami, Florida, United States Verus Clinical Research Corporation, Miami, Florida, United States Quality Professional HealthCare, Miami, Florida, United States Continental Clinical Research, LLC, Miami, Florida, United States Global Life Research Network, Llc, Miami, Florida, United States Sanitas Research, LLC, Miami, Florida, United States US Associates in Research, LLC, Miami, Florida, United States Biore'Search Institute Llc, Pembroke Pines, Florida, United States Luminous Clinical Research - South Florida Urgent Care, Pembroke Pines, Florida, United States Alliance Clinical Research of Tampa, Tampa, Florida, United States University of Massachusetts Medical School, Worcester, Massachusetts, United States Thomas Jefferson University Hospital, Philadelphia, Pennsylvania, United States Frontier Clinical Research, LLC, Scottdale, Pennsylvania, United States Frontier Clinical Research, LLC, Smithfield, Pennsylvania, United States New Phase Research & Development, Knoxville, Tennessee, United States Next Level Urgent Care, Houston, Texas, United States Clinical Trial Network, Houston, Texas, United States Frontier Clinical Research, Kingwood, West Virginia, United States Centro de Pesquisas Clínicas de Natal, Natal, RN, Brazil Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil LMK Servicos Medicos S/S, Porto Alegre, RS, Brazil Nucleo de Pesquisa Clinica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil Pesquisare Saude S/S LTDA, Santo Andrv®, SP, Brazil Centro Medico Mazzei, SVÉo Paulo, Brazil Hospital Santa Paula, SVÉo Paulo, Brazil Invesclinic Mx, Irapuato, Guanajuato, Mexico Kohler & Milstein Research S.A. de C.V, Yucatvⁿ, Merida, Mexico JM Research SC, Cuernavaca, Morelos, Mexico Tecsi S.C., Monterrey, Nuevo Leon, Mexico Panamerican Clinical Research Mexico, S.A. de C. V., Juriquilla, Queretaro, Mexico Centro Medico Espiritu Santo, Tequisquiapan, Queretaro, Mexico</p>	<p>https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04600895</p>
----	---	---------	--	--

25	Clinical Trial For Early SARS-CoV-2 (COVID-19) Treatment	Covid19	Ankara City Hospital, Ankara, Turkey Başakşehir Vâam ve Sakura City Hospital, Istanbul, Turkey Istanbul Bakirkoy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey Istanbul University Istanbul Medicine Faculty, Istanbul, Turkey Kartal Dr. Lütfi Kırdar City Hospital, Istanbul, Turkey Sancaktepe Mehmet Prof. Dr. İbrahim Varank Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04981379
26	Favipiravir Combined With Tocilizumab in the Treatment of Corona Virus Disease 2019	COVID-19	Guiqiang Wang, Beijing, Beijing, China Peking University First Hospital, Beijing, Beijing, China Ezhou Central Hospital, Wuhan, Hubei, China Huoshenshan Hospital of Wuhan, Wuhan, Hubei, China Jinyintan Hospital of Wuhan, Wuhan, Hubei, China Wuhan Pulmonary Hospital, Wuhan, Hubei, China	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04310228
27	FLARE: Favipiravir +/- Lopinavir: A RCT of Early Antivirals	COVID-19	Royal Free Hospital, London, United Kingdom University College London Hospital (UCLH), London, United Kingdom	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04499677

28	Clinical Trial of Favipiravir Treatment of Patients With COVID-19	SARS-CoV-2 Infection	Department of Pulmonology Semmelweis University, Budapest, Hungary National Korv ^o nyi Institute for Pulmonology, Budapest, Hungary Institute of Infectology, University of Debrecen, Debrecen, Hungary 1st Department of Medicine, University of P ^v @cs, P ^v @cs, Hungary First Department of Internal Medicine, University of Szeged, Szeged, Hungary	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04600999
29	Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine and Favipiravir in the Treatment of Mild to Moderate COVID-19	Sars-CoV2 COVID-19	Hacettepe University, School of Medicine, Ankara, Turkey	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04411433
30	FAvipiravir and HydroxyChloroquine Combination Therapy	COVID19	King Abdulaziz Hospital - Al Ahsa, Hasa, Eastern Region, Saudi Arabia AlMadina General Hospital, Al Madf ^o nah, Saudi Arabia Al-Qatif Central Hospital, Al-Qatif, Saudi Arabia Imam Abdulrahman Al Faisal Hospital - Dammam, Dammam, Saudi Arabia King Abdulaziz Medical City, Jeddah, Saudi Arabia King Abdulaziz Hospital - Makkah, Mecca, Saudi Arabia King Abdulaziz Medical City, National Guard Health Affairs, Riyadh, Saudi Arabia Imam Abdulrahman Alfaisal Hospital, Riyadh, Saudi Arabia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04392973

31	Efficacy and Safety of JT001 (VV116) Compared With Favipiravir	Moderate to Severe COVID-19	Shanghai Public Health Clinical Center, Shanghai, Shanghai, China Specialized Infectious Diseases Hospital No2 of Zangiota District, Tashkent, Tashkent Province, Uzbekistan	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05279235
32	An Adaptive Clinical Trial of Antivirals for COVID-19 Infection	COVID	Alfred Health, Melbourne, Victoria, Australia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04445467
33	Corona Virus Disease 2019 Patients Whose Nucleic Acids Changed From Negative to Positive	COVID-19	The Second People's Hospital of Fuyang, Fuyang, Anhui, China Ezhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Ezhou, Hubei, China Ezhou Central Hospital, Wuhan, Hubei, China Huoshenshan Hospital of Wuhan, Wuhan, Hubei, China Jinyintan Hospital of Wuhan, Wuhan, Hubei, China Wuhan Pulmonary Hospital, Wuhan, Hubei, China Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei, China Wenzhou Medical University Affiliated First Hospital, Wenzhou, Zhejiang, China	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04333589
34	Favipiravir Plus Hydroxychloroquine and Lopinavir/Ritonavir Plus Hydroxychloroquine in COVID-19	COVID-19 Favipiravir Kaletra Hydroxychloroquine Lopinavir/Ritonavir	Mohammad Sadegh Bagheri Baghdasht, Tehran, Iran, Islamic Republic of	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04376814

35	Early Intervention in COVID-19: Favipiravir Verses Standard Care	Coronavirus Infection	Grupo Hospitalar Conceição, Porto Alegre, Brazil Fundação de Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CNPq) - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (Fiocruz/INI), Rio De Janeiro, Brazil Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutricion, Salvador Zubiran, Mexico City, Mexico Hull University Teaching Hospitals NHS Trust - Castle Hill Hospital, Hull, United Kingdom Chelsea and Westminster Hospital, London, United Kingdom West Middlesex University Hospital, London, United Kingdom	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04373733
36	Efficacy of Faviprevir in COVID-19 Treatment	COVID	Tanta University, Ainshams University, Tanta, Egypt	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04351295
37	Effect of Favipiravir on Mortality in Patients With COVID-19 at a Tertiary Center Intensive Care Unit	Mortality Intensive Care Unit	SisliHamidiye Etfal Education and Training Hospital, Istanbul, Turkey	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04645433
38	Efficacy and Safety of Favipiravir in Covid-19 Patients in Indonesia	Infectious Disease SARS-CoV Infection Covid19	RSJ Soerodjo, Magelang, Central Java, Indonesia RSUP Dr. Kariadi, Semarang, Central Of Java, Indonesia RSPI Sulianti Saroso, Jakarta, DKI Jakarta, Indonesia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04613271
39	Clinical Trial of Favipiravir Tablets Combine With Chloroquine Phosphate in the Treatment of Novel Coronavirus Pneumonia	Novel Coronavirus Pnuemonia	Beijing Chaoyang hospital, Beijing, Beijing, China	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04319900
40	Study to Assess the Efficacy and Safety of Favipiravir-HU	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04940871

41	Study of Efficacy and Safety of TL-FVP-t vs. SOC in Patients With Mild to Moderate COVID-19	COVID-19	<p>Medical center LLC "Neuroprofi", Korolev, Russian Federation Federal budgetary institution of science "Central Research Institute of Epidemiology" of Russian Federal Supervision Service for Consumer Rights Protection and People's Welfare, Moscow, Russian Federation Medical centers JSC "Medsi Group of Companies", Moscow, Russian Federation State budgetary institution of health care of the city of Moscow "City Clinical Hospital ,ÑÑ57 of the Moscow City Healthcare Department", Moscow, Russian Federation State budgetary institution of health care of the city of Moscow "City Clinical Hospital ,ÑÑ67 n.a. LA Vorokhobova of the Moscow City Healthcare Department", Moscow, Russian Federation State budgetary institution of health care of the city of Moscow "Infectious Diseases Clinical Hospital ,ÑÑ1 of the Moscow City Healthcare Department", Moscow, Russian Federation Medical center LLC "Medical Center Eco-safety", Saint Petersburg, Russian Federation St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution "City Hospital No. 40 of the Kurortny District", Saint Petersburg, Russian Federation Budgetary healthcare institution of the Voronezh region "Voronezh Regional Clinical Hospital No. 1", Voronezh, Russian Federation State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region "Zhukovskaya City Clinical Hospital"., Zhukovskiy, Russian Federation</p>	<p>https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04501783</p>
42	Fight COVID-19 Trial	SARS-COV-2 Infections COVID-19	Assistant Professor Subsai Kongsangdao, Bangkok, Thailand	<p>https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04303299</p>

43	Ivermectin for Severe COVID-19 Management	COVID-19	Afyonkarahisar Health Science University, Afyonkarahisar, Turkey Gulhane Faculty of Medicine, University of Health Sciences, Ankara, Turkey Yildirim Beyazıt University, Ankara City Hospital, Ankara, Turkey Haydarpaşa Sultan Abdulhamid Han Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04646109
44	Management of Cytokine Storms in Severe COVID-19 Patients With Autologous Activated Platelet-rich Plasma Therapy	Covid19 Sars-CoV-2 Infection ARDS, Human Severe covid19	Koja Regional Public Hospital, Jakarta, DKI Jakarta, Indonesia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04715360
45	Investigation the Effect of Montelukast in COVID-19	COVID-19 SARS-CoV-2	Bahcesehir University, School of Medicine, Department of Biophysics,, Istanbul, Turkey Istanbul University, Cerrahpaşa School of Medicine, Istanbul, Turkey	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04718285
46	OBSERVATIONAL STUDY OF COMPARISON EFFECTIVITY BETWEEN REMDESIVIR AND FAVIPRAVIR IN SURABAYA, INDONESIA	Duration of Hospitalization Clinical Manifestation of COVID-19	Gotong Royong Surabaya Hospital, Surabaya, East Java, Indonesia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05222113
47	Evaluation of Safety & Efficacy of MIR 19-Æ Inhalation Solution in Patients With Moderate COVID-19	COVID-19	NRC Institute of Immunology FMBA, Moscow, Russian Federation	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05184127
48	An Open Non-comparative Study of the Efficacy and Safety of Aprotinin in Patients Hospitalized With COVID-19	COVID-19	Regional State Budgetary Healthcare Institution "Clinical Hospital „Ññ1", Smolensk, Russian Federation	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04527133

49	Trial to Determine the Efficacy/Safety of Plitidepsin vs Control in Patients With Moderate COVID-19 Infection	COVID-19 Infection	<p>Instituto Medico Platense S.A., La Plata, Buenos Aires, Argentina Clinica Privada Monte Grande S.A, Monte Grande, Buenos Aires, Argentina Clinica Central S.A., Villa Regina, Rio Negro, Argentina Sanatorio Parque - Rosario, Rosario, Santa Fe, Argentina Hospital General Agudos Ignacio, Buenos Aires, Argentina Hospital Francisco Muviz, Ciudad autVnoma de Buenos Aires, Argentina Hospital Rawson, Cordoba, Argentina Hospital SVeO Rafael, Salvador, BA, Brazil Chronos Pesquisa ClVnica, BrasVlia, DF, Brazil Hospital Felicio Rocho, Belo Horizonte, MG, Brazil Santa Casa de Misericordia de Passos, Passos, MG, Brazil CePCLIN - Centro de Estudos e Pesquisas em MolVstias Infecciosas Ltda, Natal, RN, Brazil Hospital Moinhos de Vento (HMV), Porto Alegre, RS, Brazil Hospital SVeO JosV©, CriciVma, SC, Brazil CEMEC - Centro Multidisciplinar de Estudos ClVnicos, SVeO Bernardo Do Campo, Brazil University Multiprofile Hospital for Active Treatment Sveta Ekaterina EAD, Dimitrovgrad, Bulgaria Specialized Hospital for Active Treatment of Pneumo-Phthisiatric Diseases - Haskovo, Haskovo, Bulgaria MHAT "Dr. Nikola Vasiliev" AD, Kystendil, Bulgaria Military Medical Academy - MBAL Pleven, Pleven, Bulgaria "Specialised Hospital for Active Treatment for Pneumophthisiatric Diseases Dr. Dimitar Gramatikov - Ruse" Ltd Department of Pneumology and Phthisiatry, Ruse, Bulgaria SHATPPD Dr. Dimitar Gramatikov, Ruse Ltd., Ruse, Bulgaria University First MHAT "St.Yoan Krastitel"-Sofia EAD, Sofia, Bulgaria University Multiprofile Hospital for Active Treatment ACIBADEM CITY CLINIC TOKUDA HOSPITAL, Sofia, Bulgaria "MHAT "Sveta Anna"" - Sofia AD, Sofia, Bulgaria CliniSalud del Sur S.A.S - Centro de InvestigaciVn, Envigado, Antioquia, Colombia OrganizaciVn Clinica Bonnadona Prevenir S.A.S, Barranquilla, Atlantico, Colombia ClVnica de la Costa Ltda., Barranquilla, AtlVntico, Colombia Hospital Universitario MEDERI, BogotV°, BogotV° D.C., Colombia Caja de Compensacion Familiar de Caldas, Manizales, Caldas, Colombia CH Valence, Valence, Drome, France Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Dijon Bourgogne - Hopital Francois Mitterand, Dijon, France Nouvel HVpital Civil Service des maladies infectieuses, Strasbourg, France Centre Hospitalier Regional et Universitaire de Tours (CHRU Tours) - Hopital Bretonneau, Tours, France Democritus University Hospital University General Hospital of Alexandroupolis, Alexandroupoli, Greece Evangelismos Hospital General Hospital of Athens Evangelismos, Intensive Care Unit, Athens, Greece Sotiria Hospital General Hospital of Chest Diseases of Athens "Sotiria" 3rd Department of Internal Medicine of University of Athens, Athens, Greece General Hospital of Athens Alexandra, Athens, Greece General Hospital of Athens "Laiko", University of Athens Agiou, Athens, Greece Attikon Hospital, ChavØdv°ri, Greece Tzaneio Hospital General Hospital of Piraeus Tzaneio, Piraeus, Greece Hospital Cardiologica Aguascalientes, Aguascalientes, Ags, Mexico Centro MV©dico ABC, Mexico City,</p>	<p>https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04784559</p>
----	---	--------------------	--	--

Cdmx, Mexico|Hospital MV©dica Sur, Mexico City, Cdmx, Mexico|INER, Mexico City, Cdmx, Mexico|Sanatorio Palmore, A.C., Chihuahua, CHH, Mexico|Instituto Nacional de Ciencias MV©dicas y Nutricivn Salvador Zubirvn, Mexico City, DIF, Mexico|Centro de Investigacivn Clvnica Chapultepec, Morelia, Michoacan, Mexico|Hospital Angeles (Lomas), Mexico City, MV©x, Mexico|Universidad Autonoma de Nuevo Leon - Hospital Universitario "Dr. Jose Eleuterio Gonzalez", Monterrey, NL, Mexico|Hospital Alberto Sabogal Sologuren, Bellavista, Lima, Peru|Hospital de Chancay, Chancay, Lima, Peru|Hospital Nacional Hipolito Unanue (HNHU), El Agustino, Lima, Peru|Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH) - Hospital Cayetano Heredia (HCH), Lima Cercado, Lima, Peru|HULC - Hospital de Curry Cabral, Lisboa, Portugal|Spitalul Clinic De Boli Infectioase Cluj-Napoca, Sectia HIV/SIDA, Cluj-Napoca, Cluj, Romania|"Hospital of Infectious Diseases and Pneumology ""Victor Babes" Timisoara ", Timioara, Timis, Romania|Spitalul Clinic de Boli Infectioase Constanta, Constana, Tomis, Romania|Institutul National De Boli Infectioase "Prof. Dr. Matei Bals", Bucharest, Romania|Spitalul Clinic de Boli Infectioase si Tropicale Dr. Victor Babes - Bucharest, Bucharest, Romania|Institutul National De Boli Infectioase "Prof. Dr. Matei Bals", Bucharest, Romania|Spitalul Clinic Universitar de Urgenta Bucuresti, Bucharest, Romania|Spitalul Clinic De Boli Infectioase "Sfanta Parascheva" IASI, Sectia Boli Infectioase III, Iaui, Romania|Spitalul Judetean de Urgenta 'Sf. Ioan cel Nou' Suceava, Sectia de Boli Infectioase, Suceava, Romania|Netcare Lakeview Hospital, Benoni, Gauteng, South Africa|Tiervlei Trial Centre, Cape Town, Western Cape, South Africa|TASK eden, George, Western Cape, South Africa|Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, Spain|Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain|Hospital Universitario Puerto Real, Puerto Real, CVdiz.Spain, Spain|Hospital Universitario de Jerez de la Frontera, Jerez De La Frontera, CVdiz, Spain|Hospital Universitario HM Montepvncipe, Boadilla Del Monte, Madrid, Spain|Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada, Madrid, Spain|Hospital Universitario de Getafe, Getafe, Madrid, Spain|HM Puerta del Sur, MVstoles, Madrid, Spain|Hospital Universitario de MVstoles, MVstoles, Madrid, Spain|Hospital Quirvnsalud Madrid, Pozuelo De Alarcvn, Madrid, Spain|HM Torrelodones, Torrelodones, Madrid, Spain|Hospital Costa Del Sol, Marbella, MVlaga, Spain|Hospital Quirvn Marbella, Marbella, MVlaga, Spain|Hospital vlvaro Cunqueiro, Vigo, Pontevedra, Spain|Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, Vizcaya, Spain|Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, Spain|Complejo Asistencial Universitario de Burgos - Hospital Universitario de Burgos, Burgos, Spain|Universidad de Cadiz (UCA) - Hospital Universitario Puerta del Mar (HUPM), Cadiz, Spain|Hospital Universitario Virgen de las Nieves (HUVN), Granada, Spain|Hospital Clinico San Cecilio, Granada, Spain|Hospital

Universitario de Guadalajara, Guadalajara, Spain | Hospital Universitario Arnau de Vilanova de Lleida, Lleida, Spain | H.U. La Princesa, Madrid, Spain | Hospital Gregorio Marañón, Madrid, Spain | Hospital Universitario Moncloa, Madrid, Spain | Hospital Infanta Leonor, Madrid, Spain | Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain | Fundación Jiménez Díaz, Madrid, Spain | Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain | Hospital 12 Octubre, Madrid, Spain | H. HM Sanchinarro, Madrid, Spain | Hospital de Emergencias Enfermera Isabel Zendal, Madrid, Spain | Complejo Hospitalario de Pontevedra, Pontevedra, Spain | Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, Spain | Instituto de Investigación Sanitaria Valdecilla (IDIVAL), Santander, Spain | Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, Spain | Ege University Medical School, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Bornova, İzmir, Turkey | T.C. Sağlık Bakanlığı Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi - Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Konak, İzmir, Turkey | Kocaeli Üniversitesi - Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi - Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi, İzmit, Kocaeli, Turkey | Hacettepe University, School of Medicine, Ankara, Turkey | Ankara City Hospital, Ankara, Turkey

50	Finding Treatments for COVID-19: A Trial of Antiviral Pharmacodynamics in Early Symptomatic COVID-19 (PLATCOV)	COVID-19	Universidade Federal de Minas Gerais, Minas Gerais, Brazil Vajira hospital, Bangkok, Thailand Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University, Bangkok, Thailand Bangplee Hospital, Samut Prakan, Thailand	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05041907
51	COVID-19 Treatment in South Africa	COVID-19	Ezintsha, Wits Reproductive Health & HIV Institute University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04532931
52	Randomized Study of Efficacy of Different Treatment Regimens of Olokizumab	COVID-19	State Budgetary Healthcare Institution "City Clinical Hospital named after F.I. Inozemtsev of Moscow Healthcare Department", Moscow, Russian Federation Federal State Budgetary Institution "Central Clinical Hospital with a Polyclinic" of Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation State Budgetary Healthcare Institution "City Clinical Hospital ,Ññ 52 of Moscow Healthcare Department", Moscow, Russian Federation State Budgetary healthcare Institution of the Voronezh region "Voronezh Regional Clinical Hospital No. 1", Voronezh, Russian Federation	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05187793

53	Convalescent Plasma Therapy in Severe COVID-19 Infection	Covid19 Convalescence	Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University, Dhaka, Bangladesh	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04403477
54	Effect of Kunamin in SARS-CoV-2 RT-PCR Positive Covid-19 Patients	COVID-19 Respiratory Infection FLU Cold; Influenza Bacterial Pneumonia COVID-19 Pneumonia	Kayseri City Hospital, Kayseri, Kayseri Province, Turkey	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05417997
55	Assessment of Safety and Efficacy of CCP	Covid19	Mulago Specialised Hospital, Kampala, Uganda	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04542941
56	The Effects of Acupuncture in Overcoming Inflammatory Response to COVID-19 Mild-moderate Symptoms	Acupuncture Covid19	Medical Acupuncture Department FKUI-RSCM, Jakarta, Indonesia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04844710
57	Antiviral Drugs on the Treatment of SARS-CoV-2	Complication of Medical Care Pneumonia, Viral	Aidos Konkaev, Nur-Sultan, Kazakhstan Semey Medical University, Semey, Kazakhstan	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04727775
58	Use of Hydroxychloroquine Alone or Associated for Inpatients With SARS-CoV2 Virus (COVID-19)	Coronavirus Infections SARS-CoV 2 SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) Pulmonary Disease	Apsen Farmacy™utica S.A., SVEo Paulo, Brazil	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04361461
59	Convalescent Plasma of Covid-19 to Treat SARS-COV-2 a Randomized Doble Blind 2 Center Trial	SARS Pneumonia	Hospital Nava de Alta Especialidad, Mexico City, Mexico Hospital General de Mexico Dr Eduardo Liceaga, Mexico City, Mexico	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04405310

60	Risk Stratification of COVID-19 Using Urine Biomarkers	Covid19 Urine Biomarker Acute Respiratory Failure With Hypoxia	MD Mount Sinai, Baltimore, Maryland, United States Hospital das Clinicas Ribeirao Preto, Ribeirv£o Preto, San Paulo, Brazil Danish National Biobank, KV[[benhavn, Denmark Shonan General Hospital, Kamakura, Kanagawa, Japan National Center Global Health and Medicine, Shinjuku, Tokyo, Japan Yamanashi Prefectural Central Hospital, K=çfu, Yamanashi, Japan Unilab Group, Manila, Philippines	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04681040
61	Musculoskeletal Symptoms in Post Acute Covid-19 Patients	Covid19 Musculoskeletal Abnormalities	Eski=üehir City Hospital, Eski=üehir, Turkey	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04932889
62	Bioequivalence Study of Favir 200 mg Film Tablet Kocak Under Fasting Conditions	Bioequivalence	Novagenix Drug R&D Center, Akyurt, Ankara, Turkey Farmagen Ar-Ge Biyot. Ltd. Sti., Gaziantep, Turkey	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04444986
63	Bioequivalence Study of Favipiravir 200 mg Film Tablet (ATABAY, Turkey) Under Fasting Conditions	Bioequivalence	Novagenix Drug R&D Center, Akyurt, Ankara, Turkey Farmagen Ar-Ge Biyot. Ltd. Sti., Sahinbey, Gaziantep, Turkey	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04406194
64	Bioequivalence Study of Favipiravir 200 mg Film Tablet (Novelfarma, Turkey) Under Fasting Conditions	Bioequivalence	Novagenix Drug R&D Center, Akyurt, Ankara, Turkey Farmagen Ar-Ge Biyot. Ltd. Sti., Sahinbey, Gaziantep, Turkey	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04400682
65	Bioequivalence Study of Favipiravir 200 mg Film Tablet (Pharma Plant, Turkey) Under Fasting Conditions	Bioequivalence	Novagenix Drug R&D Center, Akyurt, Ankara, Turkey	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04651959

66	Bioequivalence Study of Favipiravir 200 mg Film Tablet (World Medicine, Turkey) Under Fasting Conditions	Bioequivalence	Novagenix Drug R&D Center, Akyurt, Ankara, Turkey Farmagen Ar-Ge Biyot. Ltd. Sti., Sahinbey, Gaziantep, Turkey	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04407000
----	--	----------------	---	---