

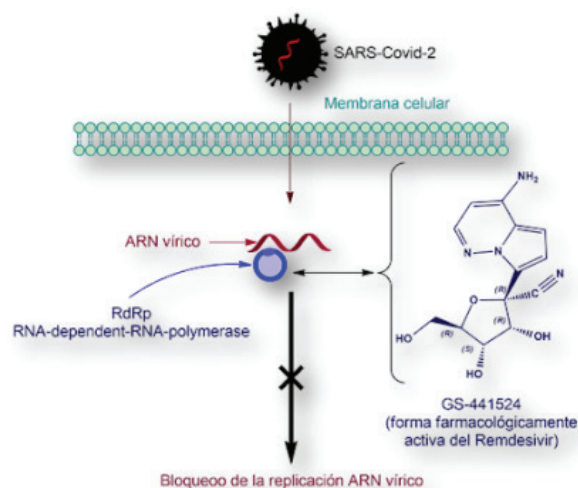
## Tratamiento antiviral para covid-19: Remdesivir y Favipiravir.

Autora: Q.F. María Francisca Aldunate González  
Revisora: Q.F. Carmen Gloria Duvauchelle Ruedi

Durante la actual pandemia se han investigado muchas alternativas terapéuticas para enfrentar la infección causada por el SARS-CoV-2; algunos con mejores resultados que otros. Sin embargo, la evidencia disponible no ha permitido la recomendación de un tratamiento farmacológico concluyente. Algunos de los últimos medicamentos que han sido considerados para el tratamiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), tanto en su forma severa como leve, son remdesivir y favipiravir, respectivamente.

### Remdesivir:

Remdesivir es un profármaco, análogo nucleotídico con actividad antiviral que se distribuye dentro de múltiples tipos de células, en donde se convierte a un metabolito de nucleósido trifosfato farmacológicamente activo. Éste actúa como un análogo de adenosina trifosfato (ATP). Se incorpora a las cadenas de ARN viral naciente que se generan dentro de la célula huésped, provocando el término prematuro de la síntesis de ARN viral mediante la inhibición de la ARN polimerasa dependiente del ARN.<sup>1</sup>



**Figura 1: Mecanismo de acción de remdesivir.**

Fuente: <http://farmacialasfuentes.com/index.php/la-resurreccion-del-remdesivir/>

Este fármaco fue desarrollado inicialmente como tratamiento para la enfermedad del virus del Ébola, pero presenta también actividad *in vitro* frente a otros virus, incluyendo el coronavirus SARS-CoV-2.<sup>2</sup> Algunos estudios *in vitro* e *in vivo* han comparado la potencia antiviral de este medicamento con la asociación lopinavir-ritonavir e interferón, y han mostrado cierta superioridad de este nuevo antiviral para reducir la patología pulmonar<sup>3</sup>.

En base a los resultados preliminares del estudio Adaptive COVID-19 Treatment Trial (ACTT) patrocinado por el *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID)<sup>4</sup>, la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos autorizó en mayo de este año, el uso de emergencia de remdesivir (GS-5734®) para el tratamiento de la COVID-19 severa, en pacientes adultos y pediátricos hospitalizados. La forma severa de esta enfermedad viral se define como aquella que presentan pacientes con saturación de oxígeno de 94% o menos en aire ambiente, requiriendo oxígeno suplementario, ventilación mecánica u oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO, por sus siglas en inglés). Esta autorización de uso de emergencia podría haber sido revocada en caso que las circunstancias no hubieran justificado su existencia, o si los cambios en el estado de aprobación hubieran determinado que el medicamento no hubiera sido necesario. No obstante, durante el mes de octubre, esta Agencia dio autorización plena para su utilización.<sup>1,5</sup>

Es importante señalar que este antiviral no ha mostrado ser suficientemente seguro o efectivo para el tratamiento de la COVID-19, encontrándose aún bajo investigación los riesgos y beneficios asociados a su uso. Es así que, las guías clínicas de *National Institutes of Health* (NIH), enfocan el uso de este fármaco en esta enfermedad, sólo como parte del tratamiento de soporte (por ejemplo, suplementación de oxígeno, ventilación mecánica), ya que remdesivir no cuenta todavía con evidencia clínica adecuada para respaldar recomendaciones para su uso en pacientes con esta infección.<sup>1</sup>

Por su parte, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP, por sus siglas en inglés) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) recomendó otorgar la autorización de comercialización condicional a Veklury® (remdesivir) para el tratamiento de la COVID-19 con neumonía, que requiere oxígeno suplementario, en adultos y adolescentes a partir de los 12 años de edad, convirtiéndose en el primer medicamento autorizado para ser usado en el tratamiento de esta enfermedad en la

Unión Europea. Este tipo de aprobaciones permiten a la Agencia recomendar el medicamento para que sea comercializado con información menos completa que la solicitada normalmente, cuando la necesidad de disponibilidad inmediata del fármaco supera los riesgos inherentes a la carencia de toda la información necesaria para su aprobación. Esta decisión se basó principalmente en los datos del estudio ACTT, apoyándose además en la información proveniente de otros estudios. Con estos antecedentes disponibles, la EMA consideró que el balance de beneficios y riesgos de remdesivir, ha mostrado ser positivo en pacientes con neumonía con requerimiento de oxígeno suplementario, es decir, con COVID-19, en su forma severa. Por otro lado, y debido a que este medicamento debe ser administrado mediante infusión intravenosa, su uso está limitado a establecimientos asistenciales que pueden monitorear de cerca a los pacientes, teniendo en consideración la necesidad de evaluar las funciones hepática y renal antes del tratamiento. Es conocido también que el laboratorio propietario de este medicamento, entregará, en diciembre de 2020, información sobre la calidad y los datos finales de la variable mortalidad, para análisis. Adicionalmente, deberá presentar un Plan de Manejo de Riesgos que asegure un monitoreo riguroso de posibles problemas de seguridad.<sup>6,7</sup>

Otros países como Singapur, Japón<sup>8</sup> y Australia<sup>9</sup>, también han aprobado remdesivir, del fabricante Gilead Sciences, Inc., para tratar la COVID-19<sup>10</sup>. Por su parte, las industrias farmacéuticas Cipla y Hetero introdujeron versiones genéricas de remdesivir en India para su uso en el coronavirus, bajo los nombres de Cipremi® y Covifor®, respectivamente.<sup>11</sup>

Recientemente, la Organización Mundial de la Salud, (OMS), emitió una recomendación provisional en contra el uso del medicamento antiviral remdesivir en pacientes hospitalizados, independientemente de la gravedad de la enfermedad. Ésta se basó en el ensayo Solidaridad sobre tratamientos contra la COVID-19, coordinado por la misma OMS, en el que, hasta la fecha, se ha concluido que los cuatro tratamientos

evaluados (remdesivir, hidroxiclороquina, lopinavir/ritonavir e interferón) tenían efectos escasos o nulos en la mortalidad general, la iniciación de la respiración mecánica y la duración de la hospitalización en pacientes ingresados. Sin embargo, el ensayo continúa, por lo que esta recomendación podría revertirse, si los estudios muestran la evidencia suficiente para ello.<sup>12,13</sup>

### Información técnica Veklury®/GS-5734® (Gilead Sciences, Inc.)

Formulación:<sup>14</sup>

Cada vial contiene 100 mg de remdesivir para uso intravenoso.

Cada mL de la solución concentrada contiene 5 mg de remdesivir.

Excipientes con efecto conocido: 6 g de sulfobutil éter-beta-ciclodextrina sal de sodio (SBECD).

Posología:

Dosis Adultos:<sup>1,4</sup>

- Pacientes que requieren ventilación mecánica invasiva y/u ECMO: Dosis de carga el primer día de 200 mg IV seguida de una dosis de mantenimiento de 100 mg IV al día desde el día 2 al día 10.
- Pacientes que no requieren ventilación mecánica invasiva y/u ECMO: Dosis de carga el primer día de 200 mg IV seguida de una dosis de mantenimiento de 100 mg IV al día desde el día 2 al día 5 (que podrá prolongarse 5 días más, es decir hasta el día 10, si no hay una mejoría clínica).

Dosis Pediátricas:<sup>1,2</sup>

Para  $\geq 40$  kg de peso, igual que adultos.

- Para peso entre 3,5 y <40 Kg:
- Si requieren ventilación mecánica invasiva y/u ECMO: dosis de carga el primer día de 5 mg/kg IV seguido de una dosis de mantenimiento de 2,5 mg/kg IV desde el día 2 al día 10.

- Si no requieren ventilación mecánica invasiva y/o ECMO: Dosis de carga el primer día de 5 mg/kg IV seguida de una dosis de mantenimiento de 2,5 mg/kg IV al día desde el día 2 al día 5 (que podrá prolongarse 5 días más, es decir hasta el día 10, si no hay una mejoría clínica).

Dosificación en Insuficiencia Renal:<sup>1</sup>

- En pacientes adultos y pediátricos mayores a 28 días, con una tasa de filtración glomerular menor a 30 mL/min: Su uso no se recomienda, a menos que el potencial beneficio supere los riesgos; SBECD puede acumularse.
- Neonatos de término entre 7 y 28 días con una creatinina sérica mayor o igual a 1 mg/dL: Su uso no se recomienda, a menos que el potencial beneficio supere los riesgos; SBECD puede acumularse.

Dosificación en Insuficiencia Hepática:<sup>1</sup>

- No se recomienda su uso, a menos que los potenciales beneficios superen los riesgos.

Dosificación en otras condiciones:<sup>1</sup>

- Reacción de hipersensibilidad: Considerar un tiempo de infusión lento para prevenir la reacción (máximo de hasta 120 minutos).

Contraindicaciones:<sup>1</sup>

Hipersensibilidad a remdesivir o cualquier componente del producto.

Precauciones:<sup>1</sup>

- No se recomienda su uso en combinación con cloroquina o hidroxiclороquina, ya que puede resultar en una disminución de la actividad antiviral de remdesivir.
- Debido al reporte de elevación de los niveles séricos de aminotransferasas, se recomienda el monitoreo antes de iniciar la terapia y diariamente durante su administración, y la

discontinuación del tratamiento en caso que sea necesario.

- No iniciar el tratamiento si los niveles de Alanino Aminotransferasa (ALT) están sobre 5 veces el límite superior del rango normal o línea base.
- Discontinuar si los niveles de ALT se incrementan en 5 veces o más el límite superior del rango normal durante el tratamiento.
- Discontinuar si la elevación de ALT se acompaña por signos y síntomas de inflamación hepática, bilirrubina conjugada, fosfatasa alcalina o IRN.
- El tratamiento puede reiniciarse cuando ALT es menor que 5 veces el límite superior del rango normal.
- Se han reportado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo aquellas relacionadas con la infusión y anafilácticas. Los síntomas pueden incluir: hipotensión, taquicardia, bradicardia, disnea, jadeos, angioedema, rash, náuseas, vómitos, diaforesis y temblores. Se recomienda administrar en infusión lenta para disminuir su aparición. Si se llegan a presentar, la terapia debe ser discontinuada e iniciar el tratamiento apropiado.

#### Interacciones farmacológicas:<sup>14</sup>

La Universidad de Liverpool ha creado un sitio web que permite chequear interacciones entre fármacos, diseñada para esta pandemia. La plataforma COVID-19 Drug Interactions está disponible de forma gratuita en el siguiente link: <https://www.covid19-druginteractions.org/>.

#### Embarazo y lactancia:

No hay datos sobre el uso de remdesivir en mujeres embarazadas. Los estudios en animales son insuficientes respecto de la toxicidad reproductiva. Por lo tanto, remdesivir no debe ser utilizado en

pacientes embarazadas a menos que la condición clínica de la mujer requiera de su tratamiento. Las mujeres en edad fértil, deben utilizar un método anticonceptivo durante el tratamiento.<sup>14</sup>

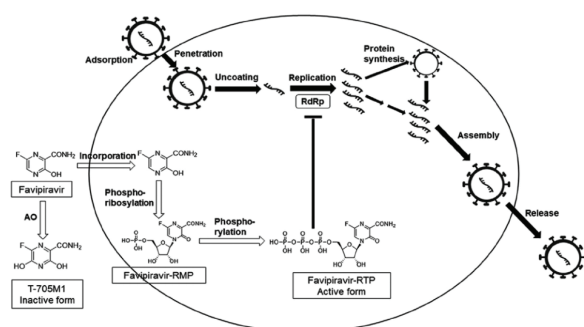
No se conoce si remdesivir se excreta por la leche materna ni sus efectos sobre el amamantamiento o la producción de leche. Estudios en animales han detectado el metabolito GS-441524 en la sangre de ratas recién nacidas que estaban siendo amantadas por madres a las que se les había administrado remdesivir. Por lo tanto, puede asumirse la excreción de remdesivir y/o sus metabolitos en la leche materna. Debido a la potencial transmisión vertical a los bebés SARS-CoV-2 negativos, y efectos adversos en lactantes, debe decidirse si se suspende el amamantamiento o la terapia con remdesivir, tomando en cuenta los beneficios del amamantamiento para el niño o el beneficio de la terapia antiviral para la madre.<sup>14</sup>

#### Reacciones Adversas:

Es un medicamento con un perfil de seguridad no bien caracterizado aún. La principal reacción adversa es la hipotensión infusional. Las reacciones adversas (RAM) que han sido reportadas incluyen: paro cardíaco, hipotensión, hiperglicemia (4%), constipación (7%), gastroparesia, hematoquecia, náuseas (9-10%), vómitos, aumento en los niveles de bilirrubina y en los niveles de aminotransferasas hepáticas (6%), alteración de exámenes de función hepática (12%), anafilaxis, reacción de hipersensibilidad, daño renal agudo, falla respiratoria (5-11%) y fiebre (5%).<sup>1</sup>

## Favipiravir:

Favipiravir es un antiviral descubierto por Toyama Chemical Co., Ltd. para el tratamiento de la influenza, comercializado bajo el nombre de Avigan®. Es un profármaco metabolizado a favipiravir ribosil trifosfato (favipiravir RTP) por una enzima intracelular, inhibiendo selectivamente la ARN polimerasa dependiente de ARN del virus influenza, previniendo su replicación.<sup>15</sup> Por lo tanto, comparte su mecanismo de acción con remdesivir (figura 2).



**Figura 2. Mecanismo de acción de favipiravir.**

Fuente: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/cpt.1844>

Este medicamento se diferencia de otros fármacos antivirales (como amantadina, oseltamivir, zanamivir, etc), justamente por su mecanismo de acción, y es efectivo in vitro frente a todos los tipos o subtipos de influenza humana A, B y C, mostrando un amplio rango de actividad antiviral.<sup>15</sup> Además de la inhibición del virus influenza, muestra efectos inhibitorios sobre diferentes clases de virus RNA como: arenavirus, bunyavirus, flavivirus y filovirus, causante de la fiebre hemorrágica. Por este motivo, fue utilizado en ensayos clínicos entre los años 2014 y 2015 para el brote del virus Ébola iniciado en África Occidental, mostrando una tendencia a mejorar la sobrevivencia. Debido a su genoma, que lo identifica como un beta-coronavirus de una cadena de RNA, SARS-CoV-2 podría ser considerado susceptible a favipiravir, aunque la

confirmación in vitro y los estudios pre-clínicos en animales aún no están disponibles.<sup>16</sup>

La revisión de este medicamento por la Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) de Japón, realizada en 2014, fecha en que se autorizó su uso para la influenza, señala que favipiravir ha causado preocupación sobre los riesgos que a continuación se señalan, estableciendo para ello, la solicitud, a la compañía farmacéutica, de la presentación de un Plan de Manejo de Riesgos:<sup>17</sup>

- Teratogenicidad en humanos, siendo necesario tomar estrictas medidas que aseguren el uso apropiado de este medicamento en la infección por virus influenza.
- Aumento de los niveles plasmáticos de ácido úrico.
- La interacción con otros fármacos concomitantes no se ha investigado, por lo que su seguridad es desconocida.
- La experiencia de uso en pacientes geriátricos, con condiciones médicas subyacentes (enfermedades metabólicas crónicas incluyendo diabetes mellitus, trastornos respiratorios y cardíacos crónicos), y pacientes inmunocomprometidos.

Por otro lado, en nuestro país, el Instituto de Salud Pública de Chile, ha autorizado dos importaciones de Favipiravir. La primera, en agosto de este año, de 250.000 comprimidos (aproximadamente 2.500 tratamientos), del medicamento Avifavir® comprimidos recubiertos de 200 mg, proveniente de Chemical Diversity Research Institute (CDRI JSC), Moscú, Rusia, solicitada por la Asociación Chilena de Municipalidades con Farmacia Popular (ACHIFARP). El requerimiento presentado por ACHIFARP cuenta con una carta de solicitud para uso clínico, estableciéndose que, el producto autorizado, se utilizará en el Servicio de Atención Primaria de Urgencia de Alta Resolutividad de la Comuna de Recoleta, bajo la responsabilidad de su Director Médico, quien deberá realizar el seguimiento de los pacientes y reportar al Instituto de Salud Pública las sospechas de reacciones adversas

al uso de este medicamento. Mientras que, la segunda importación, autorizada en octubre recién pasado, correspondió a 750 mil cajas de FabiFlu®, medicamento de origen indio, elaborado por Glenmark Pharmaceuticals, solicitada por un grupo de científicos y médicos de las Universidades de Chile y SEK. Los tratamientos con este fármaco no estarán a la venta en farmacias, sino que se canalizará su suministro a través de distintos hospitales a lo largo del país.

Ambas importaciones fueron realizadas y autorizadas amparándose en el artículo 99° del Código Sanitario. Este articulado permite provisionalmente la distribución, venta o expendio y uso de productos farmacéuticos sin registro en Chile, bajo ciertas causales de excepción, como en este caso son los “usos medicinales urgentes.”<sup>20</sup>

### Información técnica Avigan® (Toyama Chemical Co. Ltd.)

Formulación:<sup>16</sup>

Favipiravir 200 mg comprimidos

Contraindicaciones:<sup>16,19</sup>

Mujeres embarazadas o sospecha de embarazo (muerte embrionaria temprana y teratogenicidad han sido observados en estudios animales).

Hipersensibilidad a cualquier ingrediente del producto.

Embarazo y lactancia:<sup>16,19</sup>

Contraindicado en pacientes embarazadas o que tengan sospecha de estarlo. En caso de administrar a mujeres lactantes, suspender la lactancia, ya que el principal metabolito, una forma hidroxilada, se distribuye en la leche materna.

Precauciones:<sup>16,19</sup>

- Administrar con precaución en pacientes con gota o antecedentes de esta enfermedad y pacientes con hiperuricemia (los niveles

plasmáticos de ácido úrico pueden incrementarse y los síntomas pueden agravarse).

- Aunque la relación causal es desconocida, han sido reportados algunos síntomas psiconeuróticos como comportamiento anormal luego de su administración.

Interacciones farmacológicas:

La Universidad de Liverpool ha creado un sitio web que permite chequear interacciones entre fármacos, diseñada para esta pandemia. La plataforma COVID-19 Drug Interactions está disponible de forma gratuita en el siguiente link: <https://www.covid19-druginteractions.org/>.

Reacciones adversas:

En estudios clínicos japoneses, fase II, fueron observadas las siguientes reacciones adversas: incremento de los niveles plasmáticos ácido úrico (4,79%), diarrea (4,79%), disminución del conteo de neutrófilos (1,80%), incremento de AST (GOT) (1,80%), incremento de ALT (GPT) (1,60%).<sup>16</sup>

### 3. Consideraciones Finales:

Como se dijo al inicio, las terapias farmacológicas para el tratamiento de la COVID-19, distan mucho de estar resueltas. Las autorizaciones de uso de los medicamentos remdesivir y favipiravir, en las diferentes condiciones descritas, serán una fuente de conocimiento y aportarán valiosa información, no sólo desde el punto de vista clínico, sino también de la farmacovigilancia, a nivel mundial. Precisamente, una parte importante del conocimiento acerca de los medicamentos, y de estos fármacos en particular, tiene que ver con la información de seguridad, que permite configurar el balance del beneficio-riesgo de los mismos, aspectos que sin duda se logran a través de una activa y permanente notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos.

En nuestro país, el Instituto de Salud Pública es la autoridad sanitaria encargada de la vigilancia de la seguridad de las especialidades farmacéuticas, registradas y de aquellas que no estándolo, han sido autorizadas para su uso en investigación científica o provisional<sup>21</sup>. Es así que, los profesionales de la salud, deberán comunicar, a este Instituto, todas las sospechas de reacciones adversas de las que tengan conocimiento respecto de estos medicamentos, al igual como se notifican las de todos aquellos que pudieran haber sido causadas por un determinado producto farmacéutico que cuente con registro sanitario. Este reporte debe ser efectuado de acuerdo a lo establecido en la normativa sanitaria vigente, Decreto Supremo N°3/2010, que aprueba el Reglamento del Sistema Nacional de Control de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano, la Norma General Técnica N° 140/2012, sobre Sistema Nacional de Farmacovigilancia de Productos Farmacéuticos de Uso Humano<sup>22</sup>, y la Resolución Exenta N°441/2012<sup>23</sup>, que establece y actualiza el proceso de notificación de eventos adversos ocurridos en ensayos clínicos que se desarrollan en Chile.

#### REFERENCIAS:

1. Remdesivir. En: DRUGDEX System Truven Health Analytics [En línea]; 2020 [consultada: 22/07/2020]. Disponible en: [www.micromedexsolutions.com](http://www.micromedexsolutions.com).
2. Agencia Española de Medicamentos. [En línea] Tratamientos disponibles sujetos a condiciones especiales de acceso para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2. [actualizada 9/07/2020; citada 22/07/2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%E2%80%9119/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/>.
3. Albornoz H, Núñez L, Paciél D, Bertullo M, Cabrera S, Casanova V et al. Recomendaciones del Grupo interdisciplinario intersociedades científicas e intercátedras de Uruguay. Versión de 24 de marzo de 2020. Rev Méd Urug [En línea] 2020; [citada 22/07/2020] 36(2):212-218. Doi: 10.29193/RMU:36.2.12.
4. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zigman BS, Kalil AC. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Preliminary Report. NEJM [En línea] 2020; [citado 22/07/2020] 22. Doi: 10.1056/NEJMoa2007764.
5. Food and Drug Administration. [En línea] Fact Sheet for Health care Providers Emergency Use Authorization (EUA) of Remdesivir (GS-5734™). Washington: FDA; revisada: junio 2020. [citada 22/07/2020]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/137566/download>.
6. European Medicines Agency. [En línea] First COVID-19 treatment recommended for EU authorization. Amsterdam: EMA; publicada: 25/06/2020. [citada 22/07/2020]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/first-covid-19-treatment-recommended-eu-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/first-covid-19-treatment-recommended-eu-authorisation_en.pdf).
7. Agencia Española de Medicamentos. [En línea] Nota Informativa: La EMA emite recomendación positiva para autorización de comercialización condicional del primer tratamiento para la COVID-19. Madrid: AEMPS; publicada 25/06/2020. [citada 22/07/2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/2020/NI-MUH-17-2020-Remdesivir.pdf?x57200>.
8. Pharmaceutical and Medical Devices Agency (PMDA). [En línea] Special Approval for Emergency on Remdesivir for COVID-19. Tokyo: PMDA; publicada 8/05/2020. [citada 24/07/2020]. Disponible en: <https://www.pmda.go.jp/english/int-activities/0004.pdf>.
9. Therapeutic Goods Administration. [En línea] Australian Public Assessment Report for Remdesivir. Canberra: TGA; publicada 20/07/2020. [citada 24/07/2020]. Disponible en: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-remdesivir-200720.pdf>.
10. Business insider india. Fabiflu, Covifor, Cipremi and other drugs approved or under trial for COVID-19 patients in India. [En línea]. Disponible en: <https://www.businessinsider.in/india/news/fabiflu-covifor-cipremi-medicines-approved-to-treat-covid-19-patients-in-india/slidelist/76507980.cms> [citada 24/07/2020].
11. Pharma Shots. Gilead's Veklury (remdesivir) Receives the TGA's Approval to Treat Adults and Adolescents with Severe COVID-19 Symptoms [En línea]. [citada 24/07/2020]. Disponible en: <https://pharmashots.com/36553/gileads-veklury-remdesivir-receives-the-tgas-approval-to-treat-adults-and-adolescents-with-severe-covid-19-symptoms/>

12. Naciones Unidas. [En línea] Noticias ONU: La OMS no recomienda el uso de remdesivir en los pacientes con COVID-19. [publicada 20/11/2020; citado 01/12/2020] Disponible en: <https://news.un.org/es/story/2020/11/1484472>
13. Organización Mundial de la Salud. [En línea]. Ensayo clínico Solidaridad sobre tratamientos contra la COVID-19. ACTUALIZACIÓN: Resultados provisionales del ensayo Solidaridad. [publicado 15/10/2020; citado 01/12/2020] Disponible en: <https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>
14. European Medicines Agency. Product information Veklury 100 mg concentrate for solution for infusion. [En línea] Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_en.pdf) [citada 22/07/2020]
15. Toyama Chemical Co. Ltd. [En línea] AVIGAN® 200 mg tablets. Japan. 4th revision [actualizada noviembre 2017; citada 23/07/2020] Disponible en: [https://www.cdc.gov.tw/File/Get/ht8jUiB\\_Ml-aKnIwstzwv](https://www.cdc.gov.tw/File/Get/ht8jUiB_Ml-aKnIwstzwv)
16. Du X-Y, Chen X-P. Favipiravir: Pharmacokinetics and Concerns About Clinical Trials for 2019-nCoV Infection. Clin Pharmacol Ther [En línea] 2020; [citada 23/07/2020] 108(2):242-247. doi: 10.1002/cpt.1844.
17. Pharmaceutical and Medical Devices Agency (PMDA). [En línea] Report on the Deliberation Results. Tokyo: PMDA; publicada 4/03/2014. [citada 23/07/2020]. Disponible en: <https://www.pmda.go.jp/files/000210319.pdf>.
18. Favipiravir. En: DRUGDEX System Truven Health Analytics [En línea]; 2020 [consultada: 23/07/2020]. Disponible en: [www.micromedexsolutions.com](http://www.micromedexsolutions.com).
19. Anesthesia patient Safety Foundation. [En línea] Drug-Drug interactions (DDI). Rochester: APSF; publicada: 24/04/2020. [citada: 24/06/2020] Disponible en: <https://www.apsf.org/article/favipiravir-and-remdesivir-appear-to-be-relatively-unencumbered-with-drug-drug-interactions/>
20. Ministerio de Salud. [En línea] DFL 725. Decreto 725 Código Sanitario. [publicada 31/01/1968; última versión 22/09/2020] Disponible en: <https://www.bcn.cl/leychile/navegar?idNorma=5595>
21. Ministerio de Salud. [En línea] Decreto 3. Aprueba Reglamento del Sistema Nacional de Control de los productos Farmacéuticos de Uso Humano. Publicada 25/06/2011. Disponible en: <https://www.bcn.cl/leychile/navegar?idNorma=1026879&idParte=&idVersion=>
22. Ministerio de Salud. [En línea] Norma General Técnica N° 140 sobre el Sistema Nacional de Farmacovigilancia de Productos Farmacéuticos de Uso Humano. Publicada 20/06/2012. Disponible en: [http://www.ispch.cl/sites/default/files/u53/normatecnica\\_140.pdf](http://www.ispch.cl/sites/default/files/u53/normatecnica_140.pdf).
23. Instituto de Salud Pública. [En línea] Establece y actualiza el proceso de notificación de eventos adversos ocurridos en ensayos clínicos que se desarrollan en Chile. Publicada 6/11/2013. Disponible en: <https://www.bcn.cl/leychile/navegar?org=&idNorma=1043666>