

REVIEW ARTIKEL: PENGGUNAAN FAVIPIRAVIR PADA PASIEN COVID-19

Nisa A. Amalia, Insan S.K. Syah

Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia

nisa16002@mail.unpad.ac.id

diserahkan 27/07/2021, diterima 21/10/2021

ABSTRAK

Wabah infeksi *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) menyebabkan penyakit coronavirus 2019 (COVID-19) yang terjadi pada akhir Desember 2019 dan menyebar dengan cepat ke seluruh dunia serta berdampak kritis pada sistem kesehatan masyarakat. Gejala klinis COVID-19 meliputi gejala pernafasan, demam, batuk, dispnea, dan pneumonia. Belum ada obat antivirus khusus yang disetujui untuk pengobatan COVID-19. Sejumlah antivirus yang telah disetujui dan dipasarkan sedang diuji untuk digunakan kembali, termasuk Favipiravir. Favipiravir adalah RNA-*dependent* RNA *polymerase* (RdRp) inhibitor dan telah dilaporkan menargetkan SARS-CoV-2 RdRp sehingga menghambat replikasi virus. *Review* artikel ini bertujuan untuk mengetahui penggunaan Favipiravir dalam pengobatan pasien COVID-19. Metode yang digunakan yaitu studi *systematic literatur review* dengan pencarian, identifikasi, seleksi, dan mengunduh data artikel atau jurnal ilmiah baik dari penerbit nasional maupun internasional menggunakan sumber internet dari *PubMed*, *Elsevier* dan *ClinicalTrials.gov database*. Hasil *review* menunjukkan adanya perbaikan klinis yang signifikan pada pasien yang diberikan Favipiravir dibandingkan antivirus lainnya yang dipantau selama 7 hari sampai 14 hari selama rawat inap. Selain itu, terjadi klirens virus dalam 7 sampai 14 hari selama rawat inap dan terdapat perbaikan gejala seperti penurunan demam dan batuk.

Kata Kunci : SARS-CoV-2, COVID-19, Favipiravir.

ABSTRACT

An outbreak of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection and its caused coronavirus disease 2019 (COVID-19) in late December 2019 and rapidly spread worldwide, critically impacting public health systems. The clinical characteristics of COVID-19 include respiratory symptoms, fever, cough, dyspnea, and pneumonia. No specific antiviral drugs have been approved for the treatment of COVID-19. A number of already approved and marketed antiviral are being tested for repurposing, including Favipiravir. Favipiravir is an RdRp inhibitor and reported to target the SARS-CoV-2 RdRp and therefore inhibit the viral replication. This review article aims to determine the use of favipiravir in the treatment of Covid-19 patients. The method used is a Systematic Literature Review study with search, identification, selection, and downloading data articles or scientific journals both from national and international publishers using internet sources from the PubMed, Elsevier and ClinicalTrials.gov database. The results of review article revealed efficacy therapy a significant clinical improvement in the patient in use Favipiravir versus the others antiviral during seven days until fourteen days after hospitalization, viral clearance was in 7 until 14 days after hospitalization and symptoms improvement of fever reduction and cough relief.

Keywords : SARS-CoV-2, COVID-19, Favipiravir.

PENDAHULUAN

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) adalah jenis penyakit yang disebabkan oleh virus dari golongan coronavirus, yaitu SARS-CoV-2 yang berupa virus RNA untai tunggal dan termasuk dalam genus betacoronavirus. Virus ini pertama kali muncul pada Desember 2019 di Wuhan, China dan pada 11 Maret 2020 *World Health Organization (WHO)* menyatakan COVID-19 sebagai pandemi (Lai *et.al*, 2020).

COVID-19 merupakan penyakit menular yang menyerang sistem pernafasan dan ditularkan melalui droplet. Namun, pada pasien COVID-19 menunjukkan manifestasi klinis yang beragam mulai dari tanpa gejala (asimptomatik), gejala ringan, hingga penyakit yang menyebabkan keadaan kritis dengan pneumonia berat, sindrom gangguan pernafasan akut, kegagalan bernafas, atau kegagalan multipel organ. Selain itu, bukti yang terkumpul menunjukkan bahwa COVID-19 memiliki keterlibatan ekstrapulmoner, termasuk neurologis, indra penciuman, kardiovaskular, pencernaan, hepatobilier, ginjal, endokrinologi, sistem dermatologis, dan lain sebagainya (Tsai *et.al*, 2021). Penyakit ini dimulai dengan fase pertama replikasi virus diikuti fase kedua berupa respon inflamasi (Romagoli *et.al*, 2020).

Kasus COVID-19 yang semakin meningkat menjadi tantangan bagi para peneliti untuk mengembangkan vaksin dan terapi farmakologi, sehingga berbagai upaya dilakukan untuk mendapatkan efek atau khasiat obat antivirus yang dapat melawan COVID-19. Studi klinis telah menunjukkan bahwa obat antivirus yang sebelumnya diuji untuk virus corona lain seperti SARS-CoV-1 dan MERS-CoV serta infeksi virus lainnya dapat mempersingkat perjalanan penyakit COVID-19 dengan menargetkan enzim SARS-CoV-2 sehingga mengganggu siklus virus di dalam sel inang, mengurangi *viral load*, dan

pelepasan virus (Saber-Ayad *et.al*, 2020).

Obat antivirus yang disarankan untuk digunakan bagi pengobatan COVID-19 antara lain seperti interferon- α , lopinavir atau ritonavir, ribavirin, remdesivir dan favipiravir (Du dan Chen, 2020).

Favipiravir sebelumnya dikenal sebagai T-705 adalah analog dari purin nukleotida favipiravir ribofuranosyl-5'-triphosphate. Mekanisme kerja Favipiravir (T-705) adalah melalui penghambatan replikasi genom virus dengan menghambat aktivitas RdRp. Favipiravir disetujui pada tahun 2014 oleh *Japan Pharmaceuticals and Medical Devices Agency* dengan merek dagang AVIGAN® dan sejak itu telah disetujui di beberapa negara dan diindikasikan untuk pengobatan pasien dengan penyakit COVID-19 ringan hingga sedang (Agrawal *et.al*, 2020).

Pada April 2020, Fujifilm telah memulai uji klinis Avigan fase-II terhadap infeksi SARS-CoV-2. Data informal yang keluar dari penelitian ini menunjukkan bahwa favipiravir memiliki kemungkinan besar sebagai obat untuk penyakit COVID-19 (Bag *et.al*, 2020). Berdasarkan pernyataan tersebut, dapat dikatakan bahwa Favipiravir memiliki kemampuan dalam menimbulkan efek terapeutik yang menguntungkan dari intervensi yang diberikan.

Revisi Protokol Tatalaksana COVID-19 di Indonesia yang dikeluarkan pada bulan Juli 2021 merekomendasikan penggunaan Favipiravir sebagai terapi farmakologis dalam pengelolaan penyakit COVID-19 derajat ringan, derajat sedang, hingga derajat berat atau kritis. Pada derajat ringan obat antivirus yang direkomendasikan yaitu Favipiravir (sediaan 200 mg) *loading dose* 1600 mg/12 jam/oral hari ke-1 dan selanjutnya 2 x 600 mg (hari ke 2- 5), pada derajat sedang obat antivirus yang direkomendasikan yaitu

salah satu antivirus berikut Favipiravir (sediaan 200 mg) *loading dose* 1600 mg/12 jam/oral hari ke-1 dan selanjutnya 2 x 600 mg (hari ke 2-5) atau Remdesivir 200 mg IV drip (hari ke-1) dilanjutkan 1x100 mg IV drip (hari ke 2-5 atau hari ke 2-10), dan pada derajat berat atau kritis obat antivirus yang direkomendasikan yaitu Favipiravir (sediaan 200 mg) *loading dose* 1600 mg/12 jam/oral hari ke-1 dan selanjutnya 2 x 600 mg (hari ke 2-5) atau Remdesivir 200 mg IV drip (hari ke-1) dilanjutkan 1x100 mg IV drip (hari ke 2-5 atau hari ke 2-10) (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia *et.al*, 2021).

Masih diperlukan pendekatan pengobatan untuk COVID-19 serta kebutuhan mendesak untuk menanggapi tingginya angka kesakitan dan kematian akibat pandemi COVID-19, berbagai penelitian terkait antivirus masih dilakukan hingga saat ini. Akan tetapi, penggunaan Favipiravir menunjukkan hasil yang berbeda dalam beberapa penelitian terhadap pasien COVID-19. Oleh karena itu, review artikel ini bermaksud untuk menyelidiki penggunaan favipiravir dalam pengobatan pasien COVID-19.

METODE

Proses *review* artikel ini dilakukan dengan metode pencarian, identifikasi, seleksi, dan mengunduh data artikel atau jurnal ilmiah menggunakan sumber internet dari *PubMed*, *Elsevier* dan *ClinicalTrials.gov database* dengan studi *systematic literatur review* baik dari penerbit nasional maupun internasional. Artikel atau jurnal tersebut diseleksi lebih lanjut dengan menggunakan kata kunci “Penggunaan Favipiravir pada Pasien COVID-19” didapat 5 artikel, “*Favipiravir in The Treatment of COVID-19*” didapat 33 artikel, dan “*Effectiveness of Favipiravir in The Treatment of COVID-19*” didapat 41 artikel dalam rentang dua tahun terakhir yaitu 2020-2021 dengan

jumlah 69 artikel. Pemilihan artikel berdasarkan kriteria inklusi yang ditetapkan yaitu penggunaan favipiravir pada pasien yang terkonfirmasi COVID-19 berdasarkan hasil tes laboratorium diagnostik dan memiliki gejala ringan sampai berat berdasarkan klasifikasi protokol nasional. Kriteria eksklusi yang ditetapkan yaitu sumber data yang tidak memiliki referensi yang dapat dipercaya serta tidak dapat diakses. Sebanyak 12 artikel terpilih untuk ditinjau lebih lanjut sedangkan sebanyak 57 artikel dieksklusi.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan sumber data bahwa favipiravir berpotensi untuk mengobati COVID-19. Penggunaan dan efek yang dihasilkan dari favipiravir terhadap pasien COVID-19 berdasarkan berbagai percobaan dan penelitian dapat dilihat pada Tabel 1. Didapatkan sebanyak 12 artikel memenuhi kriteria inklusi. Artikel membahas tentang hasil observasi terapi favipiravir yang diberikan selama perawatan pasien COVID-19, dan terdapat hasil uji klinis.

Pedoman Tatalaksana COVID-19 di Indonesia merekomendasikan penggunaan Favipiravir untuk pengobatan pasien COVID-19 derajat ringan hingga berat atau kritis. Favipiravir bekerja secara selektif dan berpotensi menghambat RNA-dependent RNA *polymerase* (RdRp) dari virus RNA dan menyebabkan mutasi transvers RNA yang menyebabkan fenotipe virus tidak dapat hidup. Favipiravir dimetabolisme menjadi bentuk aktifnya yaitu favipiravir *ribofuranosyl-50-triphosphate*. Favipiravir dimetabolisme di hati dan tidak menghasilkan interaksi obat yang signifikan, selain itu tidak mempengaruhi DNA polimerase subunit α , β , γ pada manusia (hingga 100 g/mL) sehingga tidak menimbulkan efek toksik (Dehelean *et.al*, 2020).

Tabel 1. Penggunaan Favipiravir terhadap pasien COVID-19

No	Tipe Studi	Dosis	Hasil	Referensi
1.	<i>Prospective, randomized, controlled, open-label multicenter trial</i> Favipiravir pada 236 pasien COVID-19 derajat sedang/berat. 116 pasien diberikan Favipiravir selama 10 hari dan 120 pasien diberikan Umifenovir (Arbidol) selama 10 hari	Favipiravir 600 mg 2x1 pada hari ke-1, diikuti 600 mg 2x1 pada hari ke 7-10	Favipiravir secara signifikan dapat meredakan gejala.	Chen <i>et.al</i> , 2020
2.	<i>Multicenter randomized</i> pada skala pilot uji klinis fase II/III AVIFAVIR (Favipiravir) berdasarkan <i>Standard of care of Russian guidelines for treatment of COVID-19</i>	AVIFAVIR 1600 mg 2x1 pada hari ke-1, diikuti 600 mg 2x1 pada hari ke-2 sampai 14 dan AVIFAVIR 1800 mg 2x1 pada hari ke-1, diikuti 800 mg 2x1 pada hari ke-2 sampai 14	Klirens virus SARS-CoV-2 pada 62,5% pasien dalam waktu 4 hari, aman dan dapat ditoleransi dengan baik	Ivashchenko <i>et.al</i> , 2020
3.	<i>Non-randomized interventional</i> Favipiravir pada 80 pasien dibandingkan dengan Lopinavir/Ritonavir (400 mg/100 mg 2x1) hari ke-1 sampai hari ke-14	Favipiravir 1600 mg 2x1 pada hari ke-1, diikuti 600 mg 2x1 pada hari ke-7 sampai 14	Peningkatan klirens virus saat pengobatan hari ke-7 dan efek perawatan yang lebih baik	Cai <i>et.al</i> , 2020
4.	<i>Prospective, randomized, open-label, multicenter trial.</i> Favipiravir diberikan terlambat (tidak diberikan diawal penyakit) 1800 mg diberikan jeda setidaknya empat jam pada hari ke-1, diikuti 800 mg 2x1, selama lebih dari 10 hari	Favipiravir diberikan pada awal penyakit 1800 mg diberikan jeda setidaknya empat jam pada hari ke-1, diikuti 800 mg 2x1 selama lebih dari 10 hari	Berkurangnya waktu demam pada pasien, tapi tidak secara signifikan meningkatkan klirens virus	Doi <i>et.al</i> , 2020
5.	<i>Multicenter, randomized trial</i> Favipiravir pada 26 pasien diantaranya 14 pasien termasuk kelompok kombinasi (Favipiravir dan Tocilizumab), 7 pasien termasuk kelompok Favipiravir dan 5 pasien termasuk kelompok Tocilizumab	Favipiravir 1600 mg 2x1 pada hari ke-1, diikuti 600 mg 2x1 pada hari ke-2 sampai 7	Tocilizumab yang dikombinasikan dengan atau tanpa favipiravir dapat secara efektif memperbaiki peradangan paru pasien COVID-19 dan menghambat perburukan penyakit	Zhao <i>et.al</i> , 2020
6.	<i>Randomized, open-label, parallel-arm, multicenter</i> , uji klinis fase III Favipiravir pada 150 pasien yang diberikan Favipiravir dibandingkan dengan pasien yang diberikan terapi suportif saja seperti vitamin, antibiotik, antipiretik dan obat batuk	Favipiravir 1800 mg 2x1 pada hari ke-1, diikuti 800 mg 2x1 ditambah terapi suportif sampai hari ke-14	Waktu perbaikan klinis secara signifikan lebih cepat pada pasien yang diberikan favipiravir	Udwadia <i>et.al</i> , 2020
7.	<i>Exploratory single center, open-label, randomized, controlled trial</i> Favipiravir, Baloxavir marboxil (80 mg 3x1), dan Lopinavir/Ritonavir (400 mg/100 mg 2x1) atau Darunavir/Cobicistat (800 mg/150 mg 4x1) dan Arbidol (200 mg 3x1) sebagai kontrol.	Favipiravir 1600 mg atau 2200 mg diikuti 600 mg 3x1 selama tidak lebih dari 14 hari	Persentase pasien yang negatif COVID-19 setelah 14 hari pengobatan adalah 70%, 77%, dan 100% pada kelompok baloxavir marboxil, favipiravir dan kontrol.	Lou <i>et. al</i> , 2020

No	Tipe Studi	Dosis	Hasil	Referensi
8.	<i>Retrospective cohort study</i> , pada pasien usia ≥ 18 tahun terkonfirmasi COVID-19	Favipiravir 1800 mg 2x1 pada 5 hari pertama, diikuti 800 mg 2x1 pada hari ke-7 sampai ke-14	Favipiravir dapat menurunkan mortalitas dan kebutuhan oksigen	Alotaibi <i>et.al</i> , 2021
9.	<i>Computer based randomized controlled interventional</i> , uji klinis fase III pada 50 pasien menerima Favipiravir dan 50 pasien menerima Hidroksiklorokuin (HCQ) 800 mg pada hari 1 diikuti oleh 200 mg 2x1 (hari ke 2-10) dan oseltamivir oral 75 mg 2x1 selama 10 hari	Favipiravir 3200 mg pada hari ke-1 diikuti 600 mg 2x1 pada hari ke-2 sampai 10.	55,1% dari pasien kelompok HCQ menjadi negatif COVID-19 pada atau sebelum hari ke-7 dari diagnosis dibandingkan dengan 48% pada pasien kelompok favipiravir	Dabbous <i>et.al</i> , 2021
10.	<i>Randomized clinical trials (RCTs), observational studies, and case series</i> pada lebih dari 10 Pasien COVID-19 derajat ringan-sedang	Favipiravir 1600 mg 2x1 pada hari ke-1, diikuti 600 mg 2x1 pada hari ke-2 sampai 14	Klirens virus pada hari ke-7 serta perbaikan klinis dalam 14 hari	Manabe <i>et.al</i> , 2021
11.	<i>Multicentre randomised double-blinded placebo-controlled trial</i> Favipiravir pada pasien dewasa COVID-19 derajat ringan	Favipiravir 1800 mg 2x1 pada hari ke-1, diikuti 800 mg 2x1 hari ke-2 sampai hari ke-7	Klirens virus lebih cepat dibandingkan kontrol plasebo	Bosaeed <i>et.al</i> , 2021
12.	<i>A Randomized, Phase III Clinical trial</i> pada 81 pasien COVID-19 derajat sedang	Favipiravir 1800 mg 2x1 pada hari ke-1, diikuti 800 mg 2x1 hari ke-2 sampai ke-13	Perbaikan klinis 3 hari lebih cepat pada pasien derajat sedang dengan SpO ₂ $\geq 94\%$.	Shinkai <i>et.al</i> , 2021

Selain itu, dosis standar favipiravir untuk influenza adalah 1600 mg dua kali sehari pada hari pertama diikuti oleh 600 mg dua kali sehari selama total 5 hari (Xi *et.al*, 2010). Sebagian besar studi yang memenuhi syarat mengikuti rejimen standar, dan durasi pengobatan umumnya 14 hari. Namun, beberapa penelitian meningkatkan dosis menjadi 1800 mg dua kali sehari pada hari pertama diikuti oleh 800 mg dua kali sehari.

Berbagai rejimen dosis telah diusulkan berdasarkan jenis indikasi infeksi, dosis pemuatan 2400–3000 mg setiap 12 jam (dua dosis) telah dipertimbangkan untuk pengobatan COVID-19, diikuti dengan dosis pemeliharaan 1200-1800 mg setiap 12 jam (Sanders *et.al*, 2020).

Hasil *review* literatur tercantum pada Tabel 1. Berbagai tipe studi ini dilakukan untuk upaya pengobatan COVID-19, uji klinis yang telah berhasil dilakukan, serta berdasarkan studi observasional. Dari berbagai studi yang

dilakukan, terdapat parameter yang menunjukkan khasiat penggunaan favipiravir terhadap pasien COVID-19 seperti terjadi perbaikan klinis pasien dan peningkatan klirens virus yang menggambarkan bersihan virus didalam tubuh pasien.

Terdapat variabel yang menentukan perbaikan klinis pasien COVID-19 antara lain tingkat respirasi, saturasi oksigen, batuk mereda, dan perbaikan hasil *Computed Tomography scan* pada dada. Tanda dan gejala klinis dipengaruhi oleh infeksi paru-paru atau pneumonia serta kondisi organ utama yang terkena SARS-CoV-2 (Walsh *et.al*, 2020).

Pada berbagai studi penelitian ini meskipun digunakan antivirus lain sebagai pembanding, favipiravir tetap diperkirakan dapat meningkatkan klirens virus yang lebih tinggi secara signifikan pada hari ke-7 dan tidak berbeda secara signifikan pada hari ke-14. Hal tersebut didukung oleh

adanya perbaikan klinis diamati pada hari ke-7 dan ke-14 selama perawatan pasien rawat inap (Shrestha *et.al*, 2020).

Berdasarkan studi yang dilakukan oleh Chen *et.al*, 2020 pemberian favipiravir dapat mengurangi gejala demam dan batuk pasien, dan tingkat klirens virus yang lebih tinggi pada pasien COVID-19 yang menerima favipiravir meskipun tidak secara signifikan menunjukkan perbaikan klinis. Hasil berbeda dilaporkan dari studi yang dilakukan oleh Udwadia *et.al*, 2020 dan Shinkai *et.al*, 2021 yang menunjukkan waktu perbaikan klinis secara signifikan lebih cepat pada pasien yang diberikan Favipiravir dibandingkan pasien yang diberikan antivirus lain maupun plasebo.

Selain itu, menurut Doi *et.al*, 2020 meskipun pemberian favipiravir tidak secara signifikan meningkatkan klirens virus dalam 6 hari pertama, terdapat perbedaan yang signifikan dalam durasi rawat inap pasien yang diberikan favipiravir segera setelah dinyatakan positif COVID-19 dengan pasien yang lambat diberikan favipiravir. Adapun terjadi penurunan demam, dibandingkan dengan tanpa terapi favipiravir. Sehingga favipiravir yang diberikan segera setelah timbulnya gejala dapat mempersingkat perjalanan penyakit dan dapat mengurangi penularan kepada orang lain.

Menurut studi yang dilakukan oleh Manabe *et.al*, 2021 Favipiravir memiliki kemungkinan kuat untuk mengobati COVID-19. Hal ini dibuktikan terutama pada pasien dengan derajat ringan hingga sedang yang memiliki tingkat pemulihan kondisi paru-paru dalam 14 hari sejak favipiravir diberikan. Sehingga perlunya inisiasi favipiravir dini bahkan untuk pasien dengan COVID-19 derajat ringan ringan sebelum terjadi pneumonia atau kerusakan paru-paru yang semakin buruk.

Adapun penelitian yang dilakukan

oleh Alotaibi *et.al*, 2021 bahwa Favipiravir menunjukkan efek yang sebanding dalam menurunkan mortalitas dan kebutuhan oksigen. Selain itu, Favipiravir kemungkinan memiliki profil keamanan yang lebih baik mengenai toksisitas jantung.

Hasil berbeda dari setiap studi menunjukkan karena adanya beberapa keterbatasan. Hal ini dapat disebabkan oleh desain penelitian dan pembandingan yang digunakan berbeda serta jumlah penelitian dan pasien yang terbatas. Oleh karena itu, studi lebih lanjut dan uji klinis acak dengan jumlah pasien yang besar direkomendasikan untuk mengonfirmasi keefektifan penggunaan favipiravir pada pasien COVID-19.

SIMPULAN

Secara keseluruhan, data penggunaan favipiravir pada pasien COVID-19 menunjukkan bahwa perbaikan klinis terjadi pada hari ke-7 dan ke-14 selama perawatan. Selain itu, adanya klirens virus setelah 7 hingga 14 hari rawat inap pada pasien yang diberikan Favipiravir dibandingkan pasien yang diberi antivirus lain. Namun, masih diperlukan studi lebih lanjut untuk menilai efek terapi, keamanan serta efektivitas Favipiravir pada pasien COVID-19, termasuk pemeriksaan dosis dan durasi terapi yang berbeda pada pasien dengan tingkat keparahan penyakit yang berbeda.

DAFTAR PUSTAKA

- Agrawal, U., Raju, R. dan Udwadia, Z. F. 2020. Favipiravir: A new and emerging antiviral option in COVID-19. Med. J. Armed Forces India. 76, p. 370–376.
- Alotaibi M, Ali A, Bakhshwin D, Alatawi Y, Alotaibi S, Alhifany A, Alharthi B, Alharthi N, Alyazidi A, Alharthi Y, Alrafiah A. 2021. Effectiveness and Safety of Favipiravir Compared to Hydroxychloroquine for

- Management of Covid-19: A Retrospective Study. *Int J Gen Med.* 14, p. 5597-5606.
- Bag, S., Sinha S., dan Saito I. 2020. A Systematic Review of the Efficacy and Safety of Favipiravir (Avigan) for the Treatment of Novel COVID-19 Infections. *Medical Research Archives.* 8(8).
- Bosaeed, M., Alharbi A., Hussein M., et.al. 2021. Multicentre randomised double-blinded placebo-controlled trial of favipiravir in adults with mild COVID-19. *BMJ.* 11.
- Cai, Q., Yang M., Liu D., et.al. 2020. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: an Open Label Control Study. *Engineering.* 6(10). p. 1192-1198.
- Chen, C., Zhan, Y., Huang J., Yin P., Cheng Z., Wu J., et al. 2020. Favipiravir versus arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. Available at :<https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>
- Dabbous, H. M., El-Sayed, M. H., El Assal, G., Elghazaly, H., Ebeid, F. F., Sherief, A. F. et al. 2021. Safety and efficacy of favipiravir versus hydroxychloroquine in management of COVID-19: A randomised controlled trial. *Sci. Rep.* 11, p. 1–7.
- Dehelean, C. A., Lazureanu, V., Coricovac, D., Mioc, M., Oancea, R., Marcovici, I., Pinzaru, I., Soica, C., Tsatsakis, A. M., & Cretu, O. 2020. SARS-CoV-2 : Repurposed Drugs and Novel Therapeutic Approaches-Insights into Chemical Structure-Biological Activity and Toxicological Screening. *Journal of Clinical Medicine.* 9(7), p. 1-40.
- Doi Y, Hibino M, Hase R, Yamamoto M, et. al. 2020. A Prospective, Randomized, Open-Label Trial of Early versus Late Favipiravir Therapy in Hospitalized Patients with COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother.* 17; 64(12).
- Du, Y.X dan Chen X.P. 2020. Favipiravir: pharmacokinetics and concerns about clinical trials for 2019-nCoV infection. *Clin Pharmacol.* 108(2), p. 242–247.
- Furuta, Y., Komeno T, Nakamura T. 2017. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 93(7), p. 449–63
- Ivashchenko, A. A. et al. 2020. AVIFAVIR for treatment of patients with moderate COVID-19: Interim results of a phase II/III multicenter randomized clinical trial. *Clin Infect.*
- Lai, C.C, Shih T.P, Ko W.C, Tang H.J, Hsueh P.R. 2020. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents.* 55(3):105924.
- Manabe, T., Kambayashi, D., Akatsu, H. et al. 2021. Favipiravir for the treatment of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 21, 489.
- Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI), Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia (PERKI), Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI), Perhimpunan Dokter Anestesiologi dan Terapi Intensif Indonesia (PERDATIN), Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI). 2021. Protokol Tatalaksana COVID-19 di Indonesia. Kemenkes RI.
- Romagnoli, S., Peris, A., De Gaudio, A.R., Geppetti, P. 2020. SARS-CoV-2 and COVID-19: From the Bench to the Bedside. *Physiol. Rev.* 100, p. 1455-1466

- Saber-Ayad., M. Saleh., M.A., Abu-Gharbieh E. 2020. The rationale for potential pharmacotherapy of COVID-19. *Pharmaceuticals (Basel)*. 13: 96.
- Sanders, J.M, Monogue M.L, Jodlowski T.Z, Cutrell J.B. 2020. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA*. 323(18), p. 1824-36.
- Shinkai, M., Tsushima, K., Tanaka, S. et al. 2021. Efficacy and Safety of Favipiravir in Moderate COVID-19 Pneumonia Patients without Oxygen Therapy: A Randomized, Phase III Clinical Trial. *Infect Dis Ther. P*. 13-19.
- Shrestha, D. B. et al. 2020. Favipiravir versus other antiviral or standard of care for COVID-19 treatment: A rapid systematic review and meta-analysis. *Virol J*. 17, p. 141-141.
- Tsai, Ping-Hsing., Lai, Wei-Yia., et. al. 2020. Clinical manifestation and disease progression in COVID-19 infection. *Journal of the Chinese Medical Association*. 84(1) . p. 3-8.
- Udwadia, Z. F. et al. 2020. 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.(IJID)*. 103, p. 62–71.
- Walsh KA, Jordan K, Clyne B, Rohde D, Drummond L, Byrne P, et al. 2020. SARSCoV-2 detection, viral load and infectivity over the course of an infection. *J Infect*. 81(3). p. 357-71.
- Xi X, Xu Y, Jiang L, Li A, Duan J, Du B, et al. 2010. Hospitalized adult patients with 2009 influenza A(H1N1) in Beijing, China: risk factors for hospital mortality. *BMC Infect Dis*. 10: 256.