

## Lack of Effect of Single Doses of Ketoconazole on the Oral Pharmacokinetics of Favipiravir in Rats

José Carlos AGUILAR CARRASCO <sup>1</sup>\*, Alberto GUTIÉRREZ-LÓPEZ <sup>2</sup>  
& José Ignacio AGUILAR-CARRASCO <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Laboratory of Experimental Pharmacology, National Institute of Perinatology, Mexico City, Mexico.

<sup>2</sup> Faculty of Veterinary Medicine and Zootechnics, National Autonomous University of Mexico, Mexico City., Mexico.

<sup>3</sup> National Technology of Mexico. Technological Institute of Ciudad Constitución, Ciudad Constitución, Baja California Sur, Mexico

**SUMMARY.** Favipiravir is a broad-spectrum antiviral agent used for treating RNA virus infections, including influenza and COVID-19 which are diseases that may put critical patients at greater risk to develop fungal infections. In that sense, the coadministration of favipiravir with antifungals may not be ruled out. Considering that ketoconazole is an antifungal widely used in clinical practice with an unpredictable drug interaction profile, the purpose of this study was to evaluate the effects of a single oral administration of ketoconazole on the pharmacokinetics of favipiravir in a preclinical study. Wistar female rats were randomly divided into three groups. Thirty minutes prior to administration of favipiravir (50 mg/kg) the animals received an oral dose of ketoconazole (30 or 60 mg/kg) or vehicle (control). Serial blood samples were collected at selected times during 8 hours after favipiravir administration. The favipiravir concentration was evaluated by a high-performance liquid chromatographic method and pharmacokinetic parameters were obtained by non-compartmental techniques. The mean plasma concentration profiles of favipiravir obtained after pretreatments administered were essentially identical and no alterations of the pharmacokinetic parameters were observed. Therefore, coadministration of ketoconazole may not represent a potential risk to the pharmacokinetic profile of favipiravir *in vivo*.

**RESUMEN.** Favipiravir es un agente antiviral de amplio espectro que se utiliza para tratar infecciones por virus ARN, incluidas la influenza y el COVID-19, que son enfermedades que pueden poner a los pacientes críticos en mayor riesgo de desarrollar infecciones fúngicas. En ese sentido, no se puede descartar la coadministración de favipiravir con antifúngicos. Considerando que el ketoconazol es un antifúngico ampliamente utilizado en la práctica clínica con un perfil de interacción farmacológica impredecible, el propósito de este estudio fue evaluar los efectos de una administración oral única de ketoconazol sobre la farmacocinética de favipiravir en un estudio preclínico. Las ratas Wistar hembras se dividieron aleatoriamente en tres grupos. Treinta minutos antes de la administración de favipiravir (50 mg/kg) los animales recibieron una dosis oral de ketoconazol (30 o 60 mg/kg) o vehículo (control). Se recogieron muestras de sangre en serie en momentos seleccionados durante 8 horas después de la administración de favipiravir. La concentración de favipiravir se evaluó mediante un método de cromatografía líquida de alta resolución y los parámetros farmacocinéticos se obtuvieron mediante técnicas no compartimentales. Los perfiles de concentración plasmática media de favipiravir obtenidos después de los pretratamientos administrados fueron esencialmente idénticos y no se observaron alteraciones de los parámetros farmacocinéticos. Por lo tanto, la coadministración de ketoconazol puede no representar un riesgo potencial para el perfil farmacocinético de favipiravir *in vivo*.

**KEY WORDS:** favipiravir. ketoconazole. pharmacokinetic interaction. rats.

\* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: jcacpharma18@gmail.com