

Penggunaan Antivirus pada Tatalaksana Pasien COVID-19 (Fokus: Favipiravir dan Remdesivir)

Soedarsono

Tim PINERE RSUD Dr. Soetomo

Introduction

- COVID-19 yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 merupakan penyakit menular yang menyebar dengan cepat.
- SARS-CoV-2 telah menginfeksi berbagai kelompok usia dan menghasilkan berbagai manifestasi klinis dengan spektrum yang luas.
- COVID-19 dapat menunjukkan derajat keparahan yang berbeda-beda, dari asimtomatik/ringan hingga tingkat keparahan yang fatal.
- COVID-19 dapat dengan cepat berkembang menjadi pneumonia berat, *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), gagal napas, sindrom disfungsi multi-organ, dan kematian.
- Kasus COVID-19.
 - merupakan 80% kasus asimtomatik, ringan, dan sedang, 15% kasus berat dan 5% kasus kritis

Introduction²

- Belum ada bukti kuat terkait perbaikan hasil pengobatan atau penurunan angka kematian dari hasil beberapa studi pengobatan COVID-19 dalam *randomized clinical trials*
- WHO sampai saat ini belum ada obat khusus yang di *approved* untuk mencegah atau mengobati COVID-19.
- US FDA- menyetujui obat atau rejimen obat (seperti **favipiravir**, arbidol, ribavirin, **remdesivir**, dan kombinasi lopinavir/ritonavir) untuk mengobati SARS-CoV-2 karena dapat menargetkan *RNA genome ACE2 receptors* untuk menghambat replikasi virus
 - Note : US. FDA hanya menyetujui penggunaan remdesivir untuk kasus-kasus yang berhubungan dengan kedaruratan

Front med. 2020; 7 ; 1-10

Authorea. July 07, 2020

Chem Bio Chem. 2020; 21: 1-11

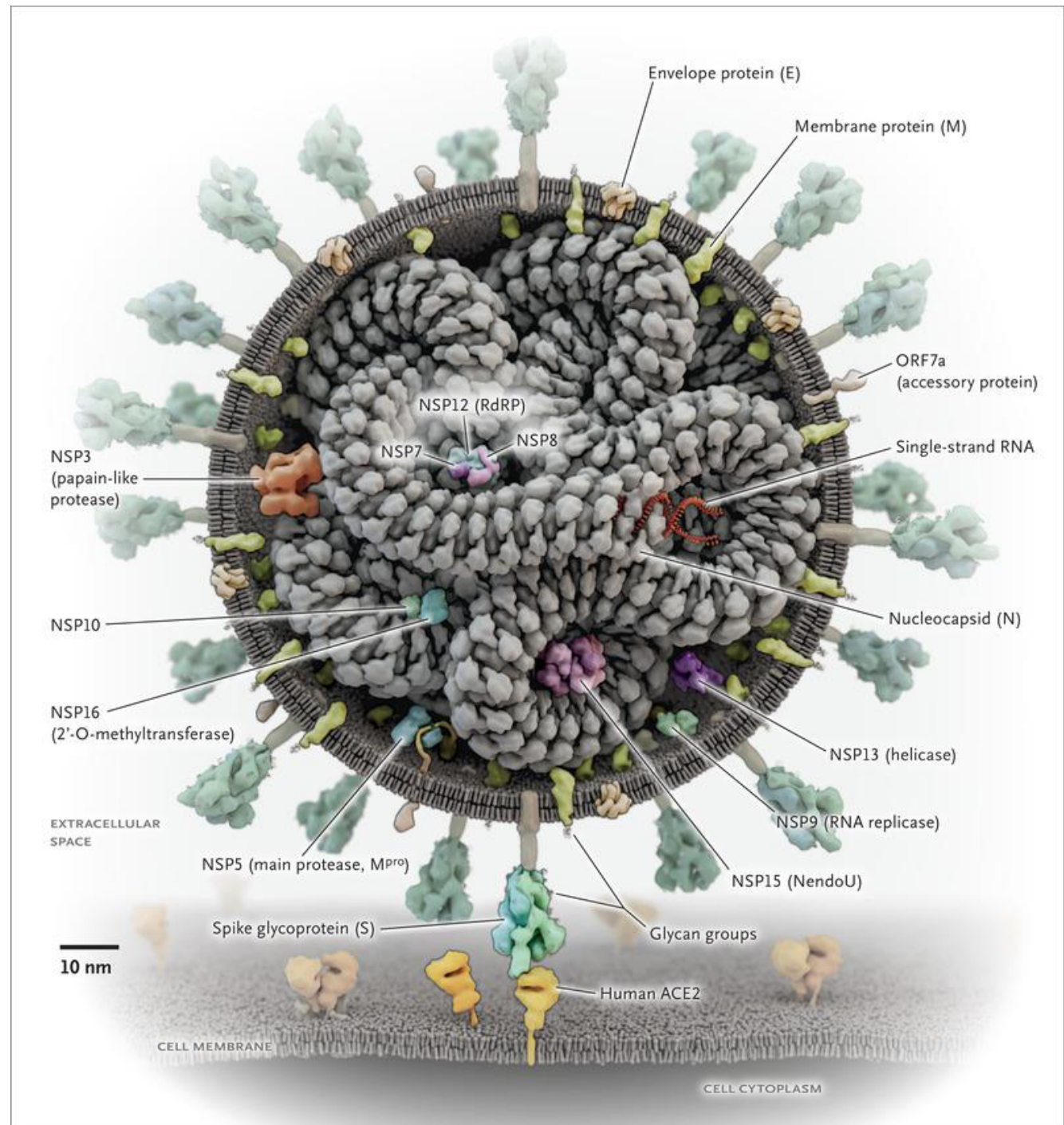
NIH. COVID-19 Treatment Guidelines. Updated 18 November 2020.

Zhou et al. 2020³

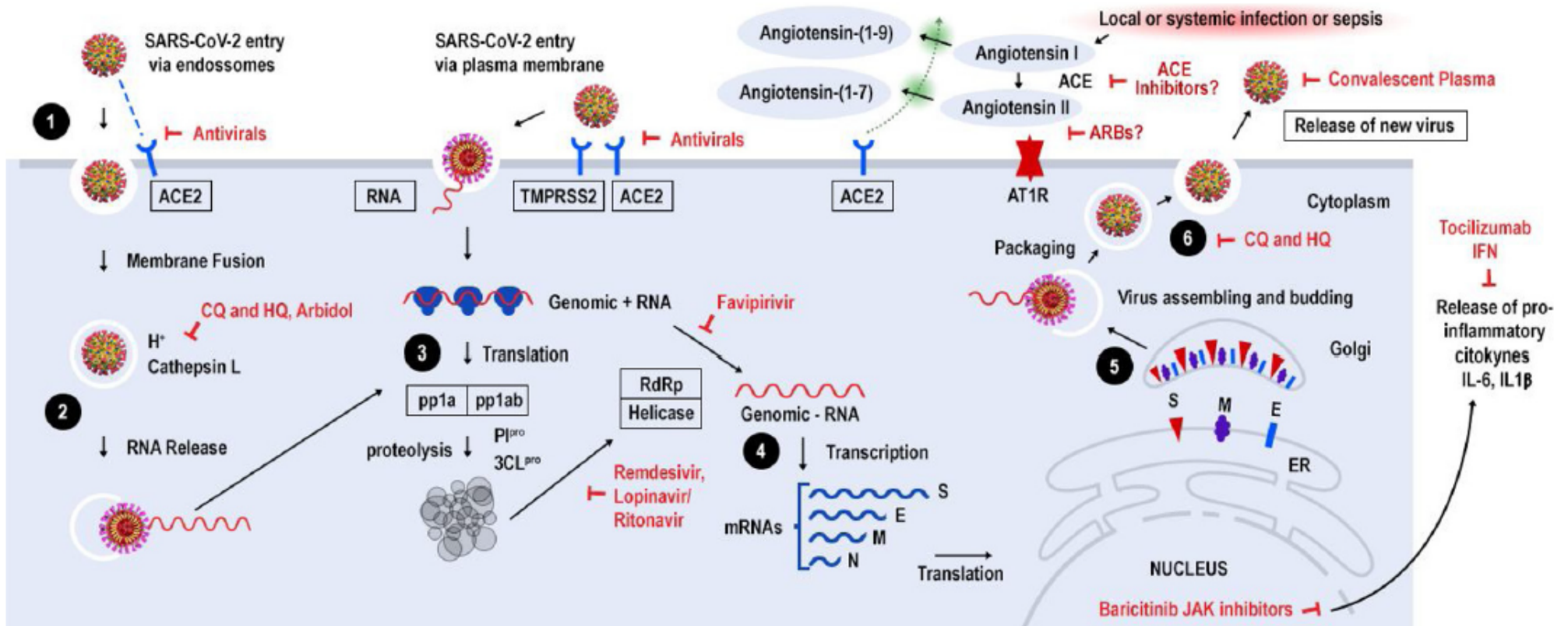
Introduction³

- Pilihan pengobatan untuk COVID-19 sangat dibutuhkan.
- Penggunaan kembali obat antivirus dan imunomodulator yang telah ada merupakan strategi penting.
 - Beberapa uji klinis pada pasien COVID-19 dilakukan untuk mengevaluasi *repurposed drugs*, namun sayangnya tidak ada keseragaman terkait waktu, durasi pengobatan, dan study endpoints.
- Uji klinis harus memiliki kualitas yang baik
 - obat mana yang akan digunakan, dosis dan durasi pengobatan, serta pasien mana yang memenuhi kriteria inklusi
- Pemilihan terapi antivirus yang dievaluasi harus didasarkan pada bukti in vitro dan in vivo yang jelas secara ilmiah.

Struktur Morfologi SARS-CoV2



Life cycle of SARS-CoV-2 and potential drug targets



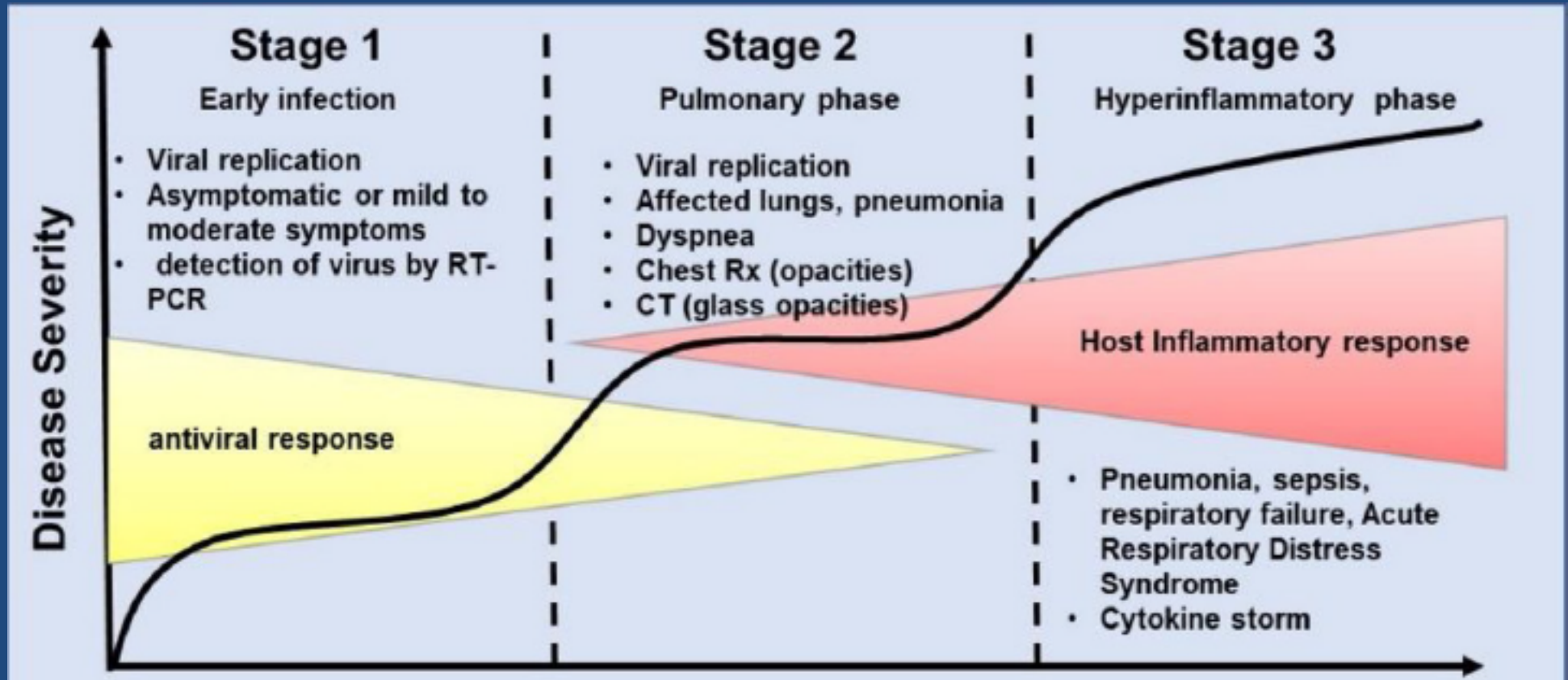
ACE - Angiotensin-Converting Enzyme, ARB – Angiotensin Receptor Blocker, CQ - Chloroquine, HQ - Hydroxychloroquine, TMPRSS2–Transmembrane serine protease 2, IL-interleukin, JAK- Janus kinase.

“Solidarity” Clinical Trial untuk Pengobatan COVID-19

- *Solidarity* adalah uji klinis internasional untuk membantu menemukan pengobatan yang efektif untuk COVID-19, yang diluncurkan oleh WHO.
- *Solidarity Trial* membandingkan beberapa opsi pemberian/penambahan ‘obat anti virus’ vs *standard of care (SoC)*, untuk menilai efektivitas terhadap COVID-19.
 - *Solidarity Trial* bertujuan untuk mengetahui dengan cepat apakah ada salah satu obat tsb yang dapat memperlambat perburukan penyakit atau meningkatkan kelangsungan hidup.
- Sampai ada bukti yang kuat, WHO menghimbau dokter untuk **berhati-hati dalam merekomendasikan atau memberikan obat yang belum terbukti** efikasi dan kemanannya kepada pasien COVID-19 atau juga kepada orang yang mengobati dirinya sendiri dengan obat-obat tersebut.

<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>

COVID-19 Natural History



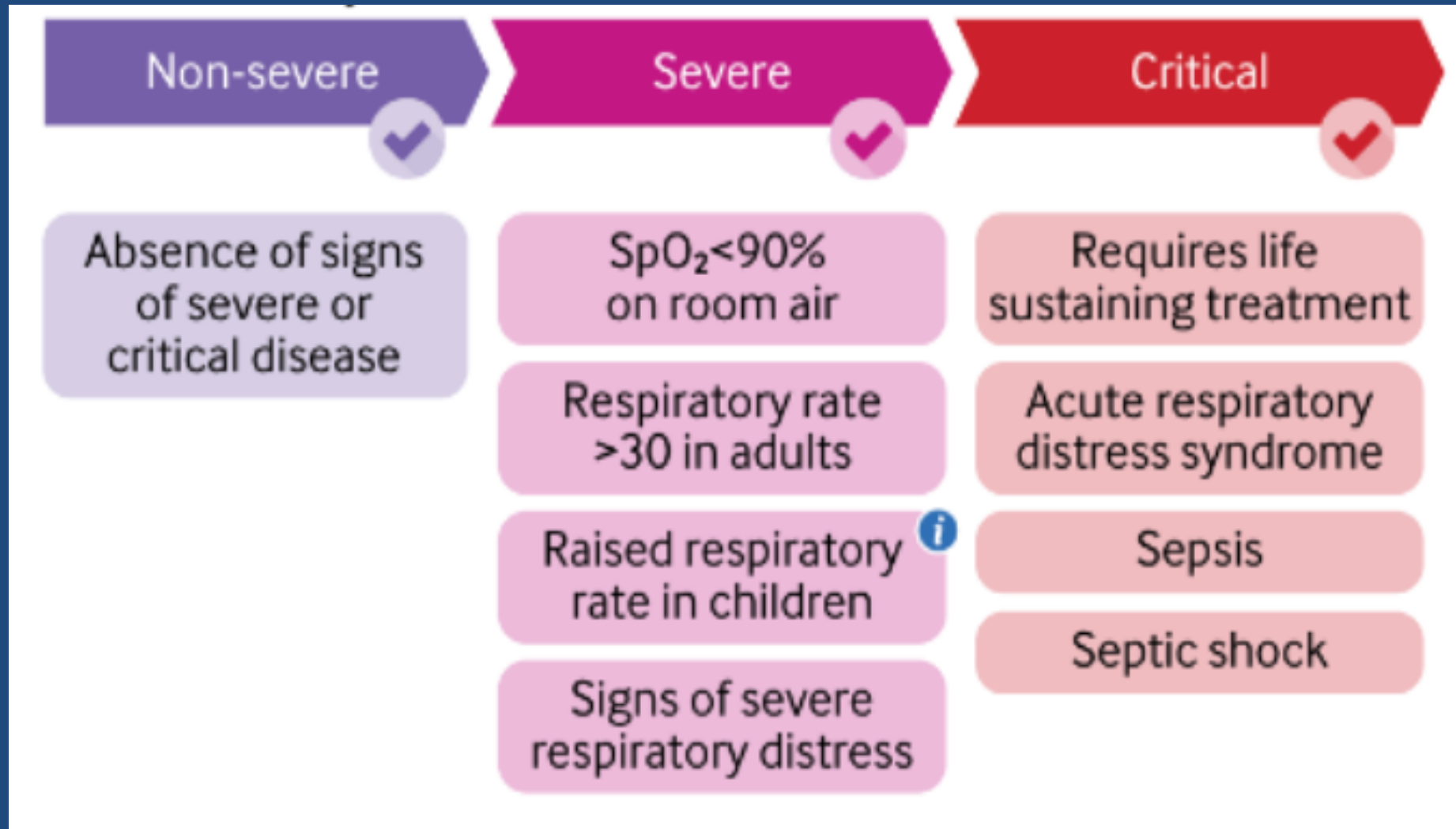
Onset

~ 5 days

~ 10 days

Death

Severity COVID-19 (WHO)



COVID-19 Severity Definitions (NIH)

Asimtomatik atau infeksi prasimptomatik	Individu dengan hasil tes positif SARS-CoV-2 namun tidak menunjukkan gejala yang konsisten mengarah COVID-19
Ringan	Individu yang memiliki beberapa tanda dan gejala COVID-19 (contoh: demam, batuk, nyeri tenggorokan, malaise, sakit kepala, nyeri otot, mual, muntah, hilang indra perasa dan penciuman) <u>namun tanpa disertai sesak nafas atau hasil abnormal pada pencitraan dada</u>
Sedang	Individu yang menunjukkan penyakit saluran pernafasan bawah berdasarkan <u>pemeriksaan klinis atau pencitraan dada</u> dan saturasi oksigen (SpO ₂) ≥94% pada udara ruang
Berat	Individu dengan SpO ₂ <94% pada udara ruang, PaO ₂ /FiO ₂ <300 mmHg, frekuensi pernafasan >30 kali per menit, atau terdapat infiltrate paru >50%
Kritis	Individu dengan gagal nafas, syok sepsis, dan/atau disfungsi multi-organ

Manajemen Klinis COVID-19

- Saat ini: Belum ada terapi definitif untuk COVID-19
- Strategi pengobatan: menghambat perjalanan penyakit

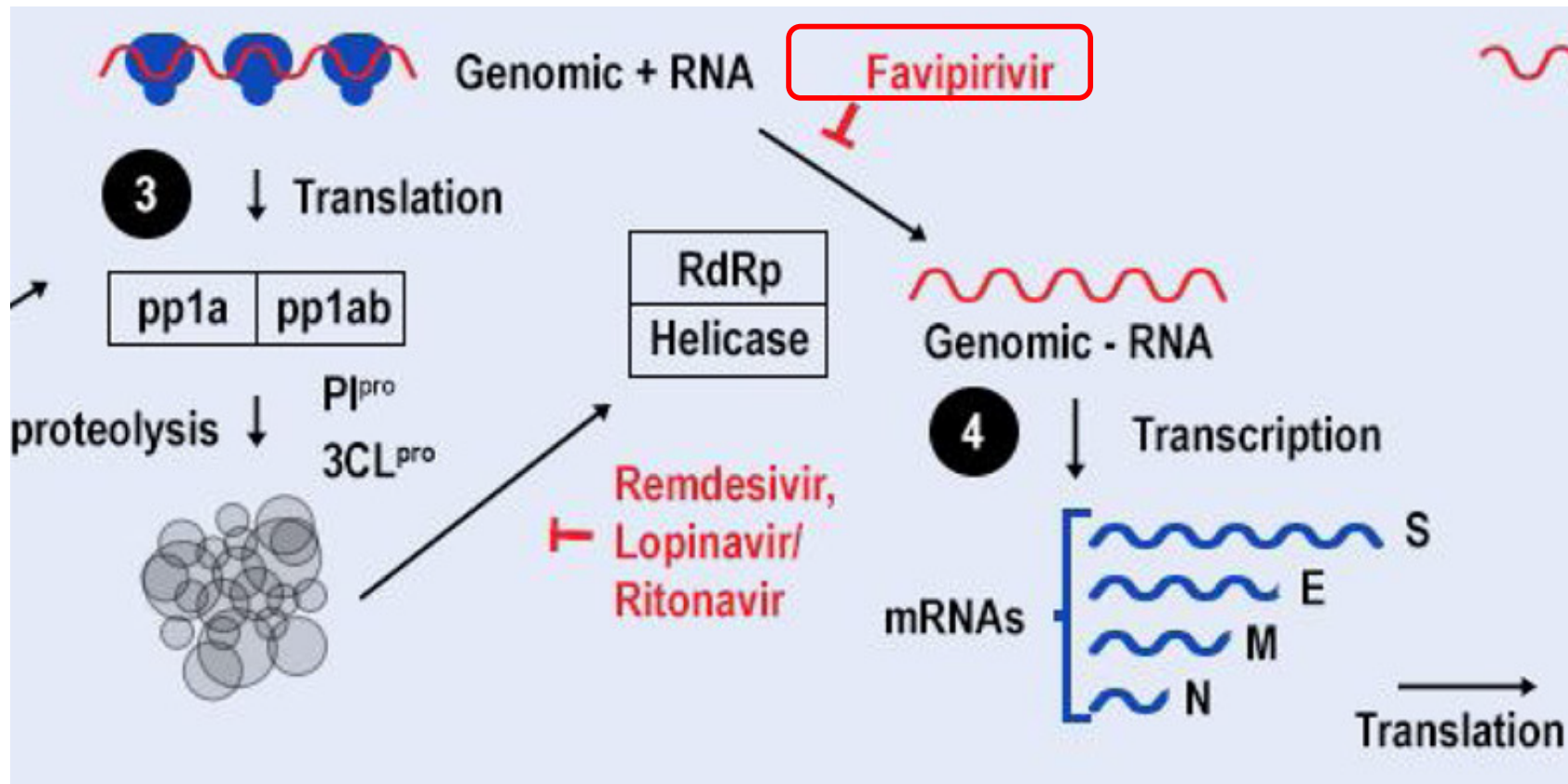


Landasan: patogenesis dan patofisiologi yang mungkin terjadi (*hypothetical*)



Bukti ilmiah: riset yang sudah ada di luar negeri

Life cycle of SARS-CoV-2 and potential drug targets



Biomedicine & Pharmacotherapy 129 (2020) 110493

Favipiravir

- Di *approved* di Jepang sebagai obat antivirus untuk penanganan virus influenza.



- Tahun 2016, FujiFilm melisensikan kepada Zhejiang Hisun Pharmaceutical Co. di Cina.



- Tahun 2019 generik nya mulai diproduksi.



- Tahun 2020 Cina melakukan studi penggunaan Favipiravir untuk kasus emergensi COVID-19.

Shiraki K, 2020. 10.1016/j.pharmthera.2020.107512

<https://www.fiercepharma.com/pharma-asia/japan-s-fujifilm-licenses-flu-drug-api-to-china-s-zhejiang-hisun-pharmaceutical-a-first>

Favipiravir

- **Drug–drug interactions**

- Perlu ke hati2an saat akan memberikan pirazinamida, repaglinida, teofilin, famciclovir, dan sulindac.
 - Ada potensi risiko terjadi interaksi obat.
- Perlu dipantau dengan hati-hati bila akan diberikan pada lansia. Pada anak-2 belum ada studi klinis terkait keamanannya.

- **Indications and dosing regimen**

- Dosis regimen favipiravir yang disetujui untuk influenza di Jepang adalah *a loading dose* 3200 mg pada hari pertama, diikuti dengan *maintenance dose* 600 mg dua kali sehari pada hari ke 2-5.
- Favipiravir memiliki kontraindikasi pada wanita hamil karena bersifat teratogen dan embriotoksik, oleh karenanya tidak dapat digunakan pada kelompok pasien ini.

Joshi et al. Int J Infect Dis. 2020; 102: 501-8.

Yousefi et al. J Cell Physiol. 2020;1–10.

Tim PINERE RSUD Dr. Soetomo

Peringatan dan Perhatian

- ✓ Favipiravir menunjukkan efek teratogenik pada fetus dan dapat menyebabkan abortus, sehingga kontraindikasi pada seluruh wanita hamil.
- ✓ Pada wanita usia produktif wajib melakukan test kehamilan sebelum pemberian favipiravir. Jika terbukti terdapat kehamilan saat pengobatan berlangsung, pengobatan harus segera dihentikan.
- ✓ Pada ibu menyusui: harus menghentikan aktivitas menyusui karena metabolit aktif favipiravir yang didistribusikan dalam ASI
- ✓ Pada laki-laki, favipiravir terdistribusi dalam sperma. Jika obat diberikan pada pasien pria agar menggunakan metode kontrasepsi yang paling efektif dengan pasangannya selama dan untuk 7 hari setelah pengobatan berakhir.

- Hiperurisemia dan kelainan fungsi hati adalah efek samping yang paling umum.
- Dibandingkan untuk pengobatan influenza, dosis dan durasi terapi favipiravir pada COVID-19 lebih tinggi dan lebih lama.
 - pada influenza: 2 dosis 1.600 mg secara oral pada hari pertama dilanjutkan dengan 600 mg secara oral dua kali sehari pada hari-hari berikutnya, selama total 5 hari, dan pemantauan ketat terhadap efek samping sangat direkomendasikan.

Favipiravir Observational Study Group. Preliminary Report of the Favipiravir Observational Study in Japan. 2020

Favipiravir: Drug Interactions

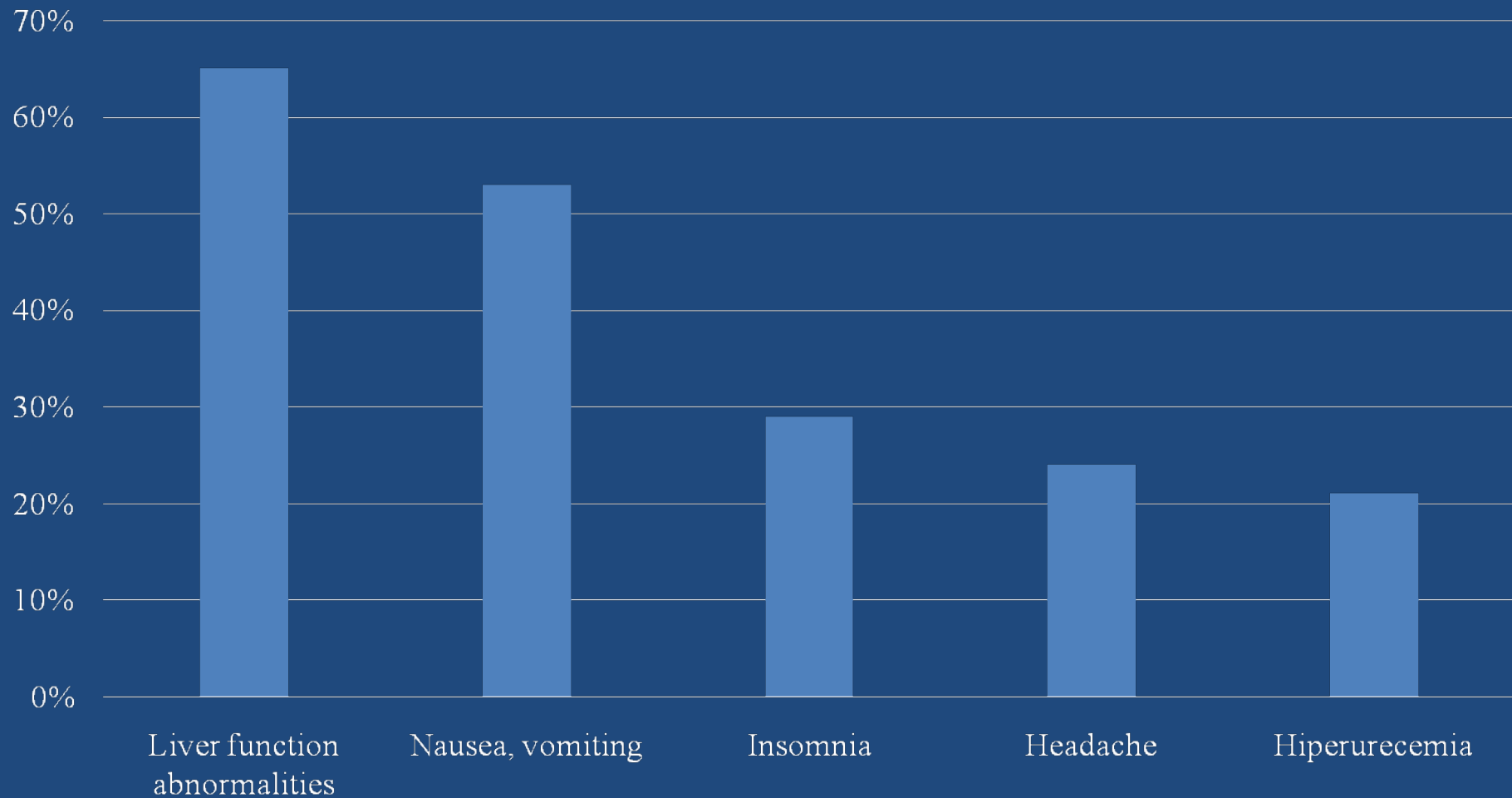
Drug Interaction to Consider		
Pyrazinamide	Antibiotik (TB)	Meningkatkan kadar asam urat darah
Repaglinide	Antihyperglycemia (NIDDM)	Menghambat CYP2C8. Menurunkan clearance dan meningkatkan kadar repaglinid plasma, tidak dapat disingkirkan risiko hipoglikemia
Theophylline	Phosphodiesterase inhibitor (COPD, Asthma)	Meningkatkan bioavailabilitas Favipiravir
Asetaminofen	Analgesik	Meningkatkan bioavailabilitas asetaminofen 1.79x lipat, tetapi tidak menyebabkan gejala toksisitas asetaminofen
Paclitaxel	Anti neoplasma	Menurunkan clearance dan meningkatkan kadar paclitaxel plasma, tidak dapat disingkirkan risiko leukopenia dan neuropati perifer

Peringatan dan Perhatian²

- Belum terdapat cukup penelitian yang melihat keamanan pemberian favipiravir pada pasien anak-anak, sehingga pemberian favipiravir tidak direkomendasikan pada pasien anak-anak.
- Favipiravir harus diberikan dengan hati-hati pada pasien gout atau pasien yang memiliki riwayat gout, pasien hiperurecemia karena asam urat dapat meningkat dan memperburuk gejala.
- Konsentrasi favipiravir dalam darah dapat meningkat pada pasien usia lanjut yang disebabkan perbedaan massa tubuh sehingga penggunaannya harus diperhatikan secara khusus.

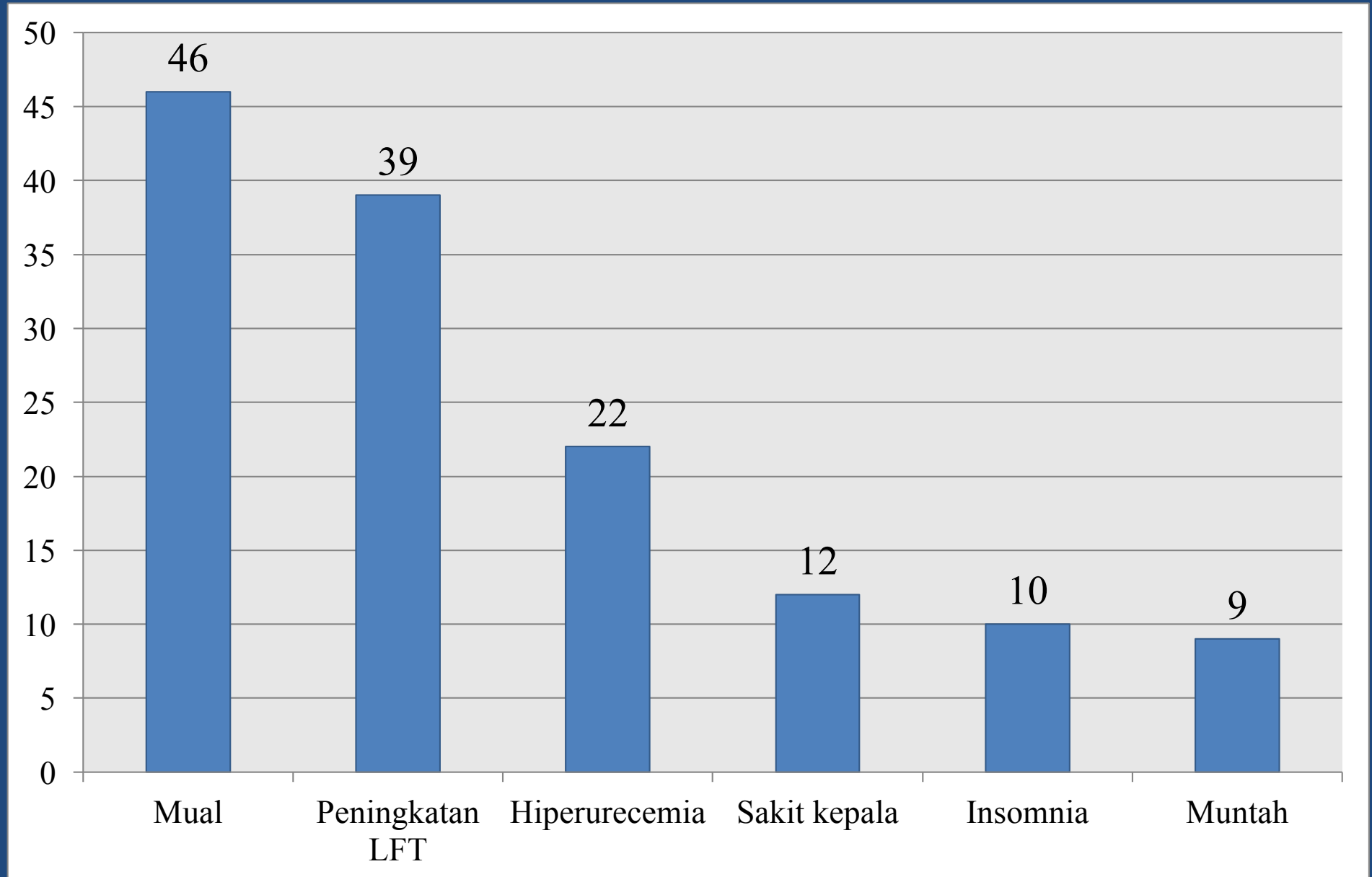
Adverse events Possibly or Probably Related to Favipiravir (N=41)

Adverse events possibly or probably related to Favipiravir (%)



■ Adverse events possibly or probably related to Favipiravir (%)

Efek Samping Pengobatan COVID-19 dengan Favipiravir di RSUD Dr. Soetomo (N=40)



Features and Properties of Favipiravir

<i>Chemical name</i>	6-fluoro-3-oxo-3,4-dihydropyrazine-2-carboxamide
<i>Alternative names</i>	T-705, Favipiravir, dan favilavir
<i>Class</i>	Agen anti virus
<i>Spectrum of activity</i>	RNA viruses, termasuk West Nile Virus, virus demam kuning, virus penyakit pada kaki dan mulut, enterovirus, dan demam rift valley.
<i>Mechanism of action</i>	Favipiravir-RTP mengikat dan menghambat RNA polymerase (RdRp), yang pada akhirnya menghambat transkripsi dan replikasi virus.
<i>Route of administration</i>	Oral
<i>Posology</i>	Prophylaxis (trial [NCT04448199]): 1600 mg sehari dua kali secara oral pada hari pertama dan dilanjutkan dengan 800 mg sehari dua kali secara oral pada hari ke-2 hingga 25. Pengobatan: 1800 mg sehari dua kali pada hari pertama dilanjutkan 800 mg sehari dua kali maksimum hingga 14 hari pada pasien COVID-19 ringan hingga sedang.
Efek samping	Diare sedang hingga ringan, meningkatkan asam urat dalam darah dan transaminase, dan menurunkan neutrofil.

Dosis Favipiravir pada Pasien COVID-19

Waktu Terapi	Aturan Dosis	
Hari ke-1 (Loading Dose)	2 x 1600 mg	Sediaan : 200 mg/tablet
Hari ke-2 – 7 Atau Hari ke-2 - 14	2 x 600 mg	

Kebutuhan Favipiravir tergantung pada kondisi klinis pasien

Preliminary Report of the Favipiravir Observational Study in Japan

Overview

- The observational study of favipiravir was conducted in Japan involving total **2,158 COVID-19 patients** from **407 hospitals** as of 6 pm on May 15, 2020. Clinical data collected in each hospital using survey.

Methods

- In 92.8% of the patients, favipiravir was dosed at 2 doses of 1,800 mg orally on the first day followed by 800 mg orally twice a day on subsequent days. The rest of patients received doses of 1600 mg twice on day 1 and continued with 600 mg twice daily. The median duration was 11 days.

Table 3. Clinical status and outcome stratified by severity of illness

(a) Clinical status at 7 days after start of favipiravir therapy

n		Improved	Unchanged	Worsened
1,713	Mild	574 (73.8%)	102 (13.1%)	102 (13.1%)
	Moderate	498 (66.6%)	91 (12.2%)	159 (21.3%)
	Severe	75 (40.1%)	59 (31.6%)	53 (28.3%)

(b) Clinical status at 14 days after start of favipiravir therapy

n		Improved	Unchanged	Worsened
1,282	Mild	506 (87.8%)	36 (6.2%)	34 (5.9%)
	Moderate	469 (84.5%)	37 (6.7%)	49 (8.8%)
	Severe	91 (60.3%)	22 (14.6%)	38 (25.2%)

Preliminary Report of the Favipiravir Observational Study in Japan

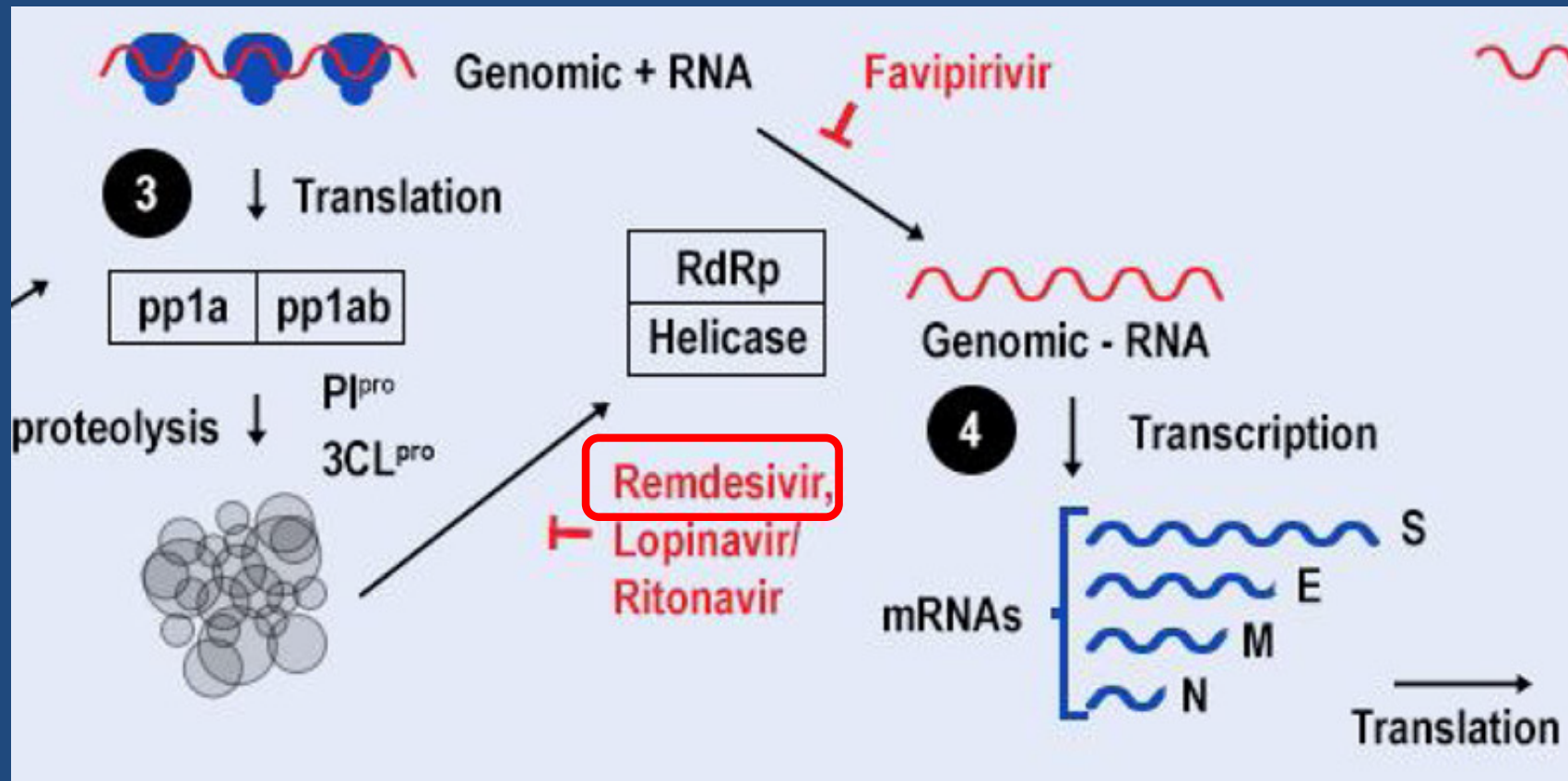
(c) Clinical outcome one month from hospital admission

n		Died in hospital	Transferred for escalation of care	Still in hospital	Transferred for de-escalation of care	Discharged alive
1,918	Mild	42 (5.1%)	35 (4.2%)	160 (19.3%)	81 (9.8%)	512 (61.7%)
	Moderate	110 (12.7%)	66 (7.6%)	248 (28.7%)	71 (8.2%)	369 (42.7%)
	Severe	71 (31.7%)	10 (4.5%)	82 (36.6%)	28 (12.5%)	33 (14.7%)

Result

- FPV memberikan efikasi yang baik pada pasien *mild-moderate* dilihat dari parameter perbaikan klinis dan LOS.
- Dari data yang ada disampaikan bahwa pasien dengan derajat *mild-moderate* memiliki *recovery rate* yang baik dibandingkan dengan kelompok *severe* yang lebih banyak memiliki prognosis yang buruk.

Life cycle of SARS-CoV-2 and potential drug targets



Biomedicine & Pharmacotherapy 129 (2020) 110493

Remdesivir

- Remdesivir memiliki molekul antivirus *broadrange* dan dikembangkan untuk penggunaan melawan virus Ebola
- Holshue *et al* melaporkan pasien pertama dengan SARS-CoV-2 di Amerika Serikat dengan kondisi memburuk dan dirawat **dengan remdesivir secara intravena, pasien mengalami perbaikan klinis**, termasuk penurunan suhu tubuh, tidak memerlukan lagi bantuan inhalasi oksigen dan saturasi oksigen 94–96% .
- *Gilead Sciences Inc.*, mempublikasi hasil klinik pertama hasil penggunaan remdesivir:
 - Dari 53 pasien dengan severe COVID-19, 36 pasien (68%) menunjukkan perbaikan klinis, 25 pasien (47%) diperbolehkan pulang, 8 pasien (15%) mengalami perburukan, dan 7 pasien (13%) meninggal
 - Total dari 32/53 pasien (60%) mengalami efek samping, 12 pasien mengalami efek samping serius

Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results

WHO Solidarity Trial Consortium*

ABSTRACT

BACKGROUND

World Health Organization expert groups recommended mortality trials of four repurposed antiviral drugs — remdesivir, hydroxychloroquine, lopinavir, and interferon beta-1a — in patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (Covid-19).

METHODS

We randomly assigned inpatients with Covid-19 equally between one of the trial drug regimens that was locally available and open control (up to five options, four active and the local standard of care). The intention-to-treat primary analyses examined in-hospital mortality in the four pairwise comparisons of each trial drug and its control (drug available but patient assigned to the same care without that drug). Rate ratios for death were calculated with stratification according to age and status regarding mechanical ventilation at trial entry.

RESULTS

At 405 hospitals in 30 countries, 11,330 adults underwent randomization; 2750 were assigned to receive remdesivir, 954 to hydroxychloroquine, 1411 to lopinavir (without interferon), 2063 to interferon (including 651 to interferon plus lopinavir), and 4088 to no trial drug. Adherence was 94 to 96% midway through treatment, with 2 to 6% crossover. In total, 1253 deaths were reported (median day of death, day 8; interquartile range, 4 to 14). The Kaplan–Meier 28-day mortality was 11.8% (39.0% if the patient was already receiving ventilation at randomization and 9.5% otherwise). Death occurred in 301 of 2743 patients receiving remdesivir and in 303 of 2708 receiving its control (rate ratio, 0.95; 95% confidence interval [CI], 0.81 to 1.11; $P=0.50$), in 104 of 947 patients receiving hydroxychloroquine and in 84 of 906 receiving its control (rate ratio, 1.19; 95% CI, 0.89 to 1.59; $P=0.23$), in 148 of 1399 patients receiving lopinavir and in 146 of 1372 receiving its control (rate ratio, 1.00; 95% CI, 0.79 to 1.25; $P=0.97$), and in 243 of 2050 patients receiving interferon and in 216 of 2050 receiving its control (rate ratio, 1.16; 95% CI, 0.96 to 1.39; $P=0.11$). No drug definitely reduced mortality, overall or in any subgroup, or reduced initiation of ventilation or hospitalization duration.

CONCLUSIONS

These remdesivir, hydroxychloroquine, lopinavir, and interferon regimens had little or no effect on hospitalized patients with Covid-19, as indicated by overall mortality, initiation of ventilation, and duration of hospital stay. (Funded by the World Health Organization; ISRCTN Registry number, ISRCTN83971151; ClinicalTrials.gov number, NCT04315948.)

These **remdesivir**, hydroxychloroquine, lopinavir, and interferon regimens had little or no effect on hospitalized patients with COVID-19, as indicated by overall mortality, initiation of ventilation, and duration of hospital stay.

WHO Solidarity Trial Consortium. NEJM. 2020. Doi:

10.1056/NEJMoa2023184

Remdesivir

- **International Pulmonologist's Consensus, 2020**
 - Mekanisme kerja: *RNA dependent RNA polymerase inhibitor*
 - Dosis: 200 mg IV *loading dose*, selanjutnya 100 mg IV harian, sampai dengan 10 hari
 - Efek samping: Intoleran gastrointestinal (GI), hepatotoksik
- **WHO: (Conditional recommendation against)** untuk memberikan remdesivir selain *standar of care* .
 - Rekomendasi ini berlaku untuk semua pasien COVID-19 pada tingkat keparahan penyakit apa pun.
- **CDC dan NIH: recommendations on using** remdesivir dengan atau tanpa dexamethasone pada pasien tertentu yang rawat inap.

International Pulmonologist's Consensus on COVID-19: 2nd Edition. Published on 22nd April 2020

WHO Guideline. Therapeutics and COVID-19. 17 December 2020.

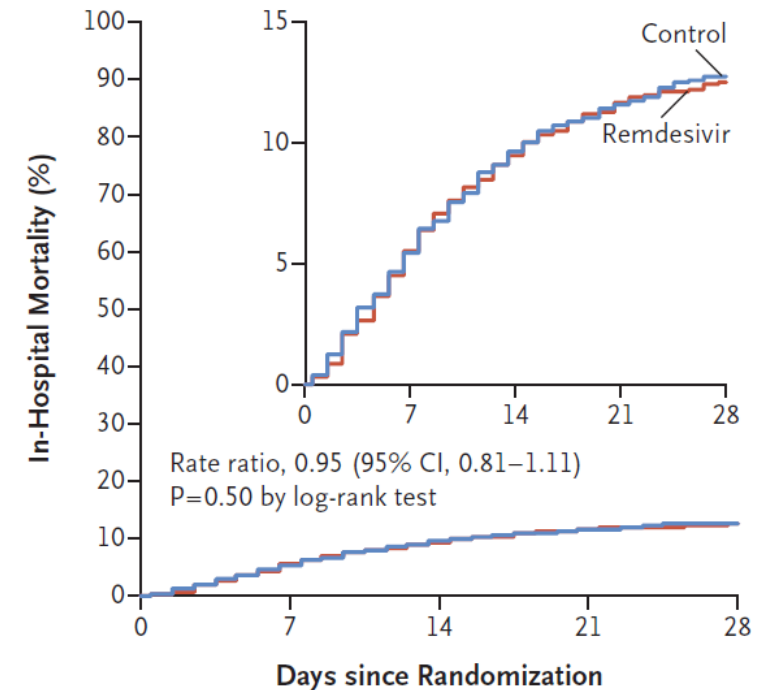
NIH. COVID-19 Treatment Guidelines. Updated 18 November 2020.

CDC: Interim Clinical Guidance. Update 3 Nov 2020
UIN PINERE RSUD Dr. Soetomo

Remdesivir

Outcome Timeframe	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the evidence (Quality of evidence)	Plain text summary
		Standard care	Remdesivir		
Mortality 28 days		106	96		Remdesivir possibly has little or no effect on mortality
Mechanical ventilation		105	95		Remdesivir possibly has little or no effect on mechanical ventilation
Serious adverse events leading to discontinuation		15	15		Remdesivir possibly has little or no effect on serious adverse events leading to discontinuation
Viral clearance 7 days		400	400		The effect of remdesivir on viral clearance is uncertain
Acute kidney injury		21	21		Remdesivir possibly has little or no effect on acute kidney injury
Delirium					We are uncertain whether remdesivir increases or decreases delirium
Time to clinical improvement	Measured by: days	11.0	9.0		Remdesivir possibly has little or no effect on time to clinical improvement
Duration of hospitalization	Measured by: days	12.8	12.3		Remdesivir possibly has little or no effect on duration of hospitalization
Duration of ventilation	Measured by: days	11.7	12.4		Remdesivir possibly has little or no effect on duration of ventilation

A Remdesivir vs. Its Control



Denominator

Remdesivir	2743	2159	2029	1918	1838
Control	2708	2138	2004	1908	1833

No. Who Died

Remdesivir	129	90	48	18	16
Control	126	93	43	27	14

WHO Guideline. Therapeutics and COVID-19. 17 Dec 2020.
WHO Solidarity Trial Consortium. NEJM. 2020. Doi:
10.1056/NEJMoa2023184

NIH/CDC: Rekomendasi untuk Tatalaksana Farmakologi pada Pasien COVID-19 berdasarkan Derajat Keparahan Penyakit

DISEASE SEVERITY	PANEL'S RECOMMENDATIONS <i>(Recommendations are listed in order of preference in each category below; however, all options are considered acceptable.)</i>
<p>Not Hospitalized or Hospitalized but Does Not Require Supplemental Oxygen</p>	<p>No specific antiviral or immunomodulatory therapy recommended</p> <p>The Panel recommends against the use of dexamethasone (AI)</p> <p>See the Remdesivir section for a discussion of the data on using this drug in hospitalized patients with moderate COVID-19.^a</p>
<p>Hospitalized and Requires Supplemental Oxygen (but Does Not Require Oxygen Delivery Through a High-Flow Device, Noninvasive Ventilation, Invasive Mechanical Ventilation, or ECMO)</p>	<p>Remdesivir 200 mg IV for one day, followed by remdesivir 100 mg IV once daily for 4 days or until hospital discharge, whichever comes first (AI)^{b,c,d}</p> <p>or</p> <p>Remdesivir (dose and duration as above) plus dexamethasone^e 6 mg IV or PO for up to 10 days or until hospital discharge, whichever comes first (BIII)^f</p> <p>If remdesivir cannot be used, dexamethasone^e may be used instead (BIII)</p>
<p>Hospitalized and Requires Oxygen Delivery Through a High-Flow Device or Noninvasive Ventilation</p>	<p>Dexamethasone^d plus remdesivir at the doses and durations discussed above (AIII)^f</p> <p>or</p> <p>Dexamethasone^{d,e} at the dose and duration discussed above (AI)</p>
<p>Hospitalized and Requires Invasive Mechanical Ventilation or ECMO</p>	<p>Dexamethasone^{d,e} at the dose and duration discussed above (AI)</p> <p>or</p> <p>Dexamethasone^e plus remdesivir for patients who have recently been intubated at the doses and durations discussed above (CIII)^f</p>

NIH. COVID-19 Treatment Guidelines. Updated 18 November 2020.

Centers for Disease Control and Prevention. CDC: Interim Clinical Guidance. Update 3 Nov 2020.

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>

Tim PINERE RSUD Dr. Soetomo

FDA ~ Remdesivir

- Remdesivir disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) untuk pengobatan COVID-19 pada pasien dewasa rawat inap dan pediatri (usia ≥ 12 tahun dan BB ≥ 40 kg).
- Remdesivir juga tersedia melalui FDA *Emergency Use Authorization* (EUA) untuk pengobatan COVID-19 pada pasien anak yang dirawat di rumah sakit dengan berat 3,5 kg hingga < 40 kg atau berusia < 12 tahun dan berat $\geq 3,5$ kg.

NIH. COVID-19 Treatment Guidelines. Updated 18 November 2020.

Centers for Disease Control and Prevention. CDC: Interim Clinical Guidance. Update 3 Nov 2020.

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>

Monitoring, Adverse Effects, and Drug-Drug Interactions of Remdesivir

- Remdesivir dapat menyebabkan gejala gastrointestinal (misalnya, mual), peningkatan kadar transaminase, peningkatan waktu protrombin, dan reaksi hipersensitivitas.
 - Tes fungsi hati dan waktu protrombin harus dilakukan pada semua pasien sebelum remdesivir diberikan dan selama pengobatan sesuai dengan indikasi klinis.
 - Remdesivir perlu dihentikan jika tingkat *alanine transaminase* (ALT) meningkat hingga >10 kali lipat dari batas normal atas dan harus dihentikan jika terjadi peningkatan kadar ALT dan ditemukan tanda atau gejala peradangan liver.
- Pasien dengan perkiraan eGFR <50 mL/menit dieksklusi dari beberapa uji klinis; studi lain memakai batas eGFR <30 mL / menit.

Monitoring, Adverse Effects, and Drug-Drug Interactions of Remdesivir²

- Remdesivir tidak direkomendasikan untuk pasien dengan eGFR <30 mL / menit.
- Fungsi ginjal harus dipantau sebelum dan selama pengobatan remdesivir sebagaimana diindikasikan secara klinis.
- Kloroquine atau hydroxychloroquine mungkin dapat menurunkan aktivitas antivirus remdesivir; penggunaan secara bersamaan obat ini tidak dianjurkan.

NIH. COVID-19 Treatment Guidelines. Updated 18 November 2020.

Special Considerations for Remdesivir

- Pasien hamil dieksklusi dari uji klinis yang mengevaluasi keamanan dan efektivitas remdesivir untuk pengobatan COVID-19, tetapi *preliminary reports* penggunaan remdesivir pada pasien hamil terlihat meyakinkan.
- Keamanan dan efektivitas remdesivir untuk pengobatan COVID-19 belum dievaluasi pada pasien anak berusia <12 tahun atau dengan berat <40 kg.
- Sebuah uji klinis saat ini sedang mengevaluasi farmakokinetik remdesivir pada anak.

WHO vs CDC/NIH ~ Remdesivir

- WHO: (Conditional recommendation against) administering remdesivir in addition to usual care.
 - This recommendation applies to patients with COVID-19 at any severity.
- CDC dan NIH: recommendations on using remdesivir with or without dexamethasone in certain hospitalized patients.

International Pulmonologist's Consensus on COVID-19: 2nd Edition. Published on 22nd April 2020

WHO Guideline. Therapeutics and COVID-19. 17 December 2020.

NIH. COVID-19 Treatment Guidelines. Updated 18 November 2020.

CDC: Interim Clinical Guidance. Update 3 Nov 2020.

Take home message

- Sampai saat ini, belum ada *evidence based* yang kuat berkaitan efikasi *repurposing antiviral drugs* untuk pengobatan COVID-19
- Hasil *Clinical Trial* pemberian obat antivirus pada COVID-19 memberikan hasil efikasi yang berbeda beda
- Perlu kehati-hatian bila akan memberikan obat2 antivirus (favipiravir atau remdesivir)
 - Karakteristik pasien ? kriteria inklusi/eksklusi ? tingkat keparahan penyakit ? dan monitoring efek samping
 - Keamanan, efikasi, risiko, dan manfaat harus menjadi pertimbangan
 - *Timing* pemberian obat anti virus menentukan hasil pengobatan
- Variasi rekomendasi WHO/CDC/NIH seyogyanya menjadi dasar kebijakan RS dalam penggunaan obat tersebut pada pasien COVID-19 yang dirawat

Terimakasih
atas
waktunya

