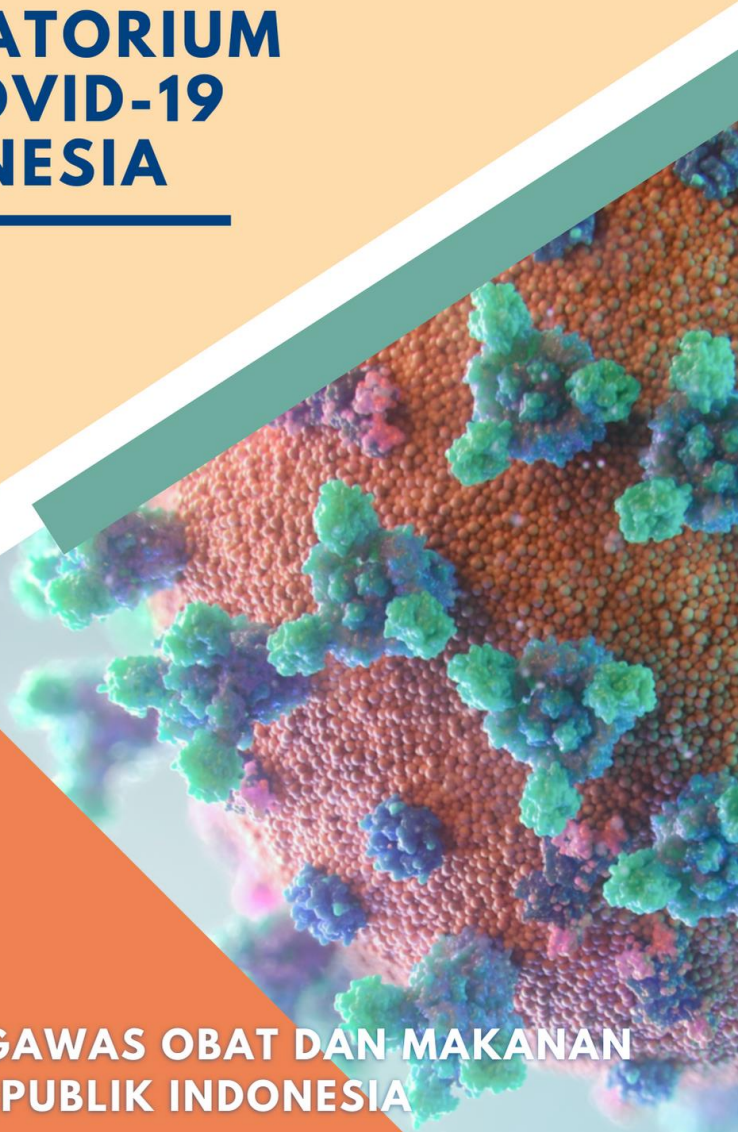
BADAN POM

INFORMATORIUM OBAT COVID-19 DI INDONESIA

Edisi 4



BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA

AGUSTUS 2022

INFORMATORIUM
OBAT COVID-19 DI INDONESIA
Edisi 4

BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA

Agustus 2022

INFORMATORIUM
OBAT COVID-19 DI INDONESIA

BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA

ISBN 978-602-415-089-1 (e-book)
ISBN 978-602-415-088-4 (buku cetak)
14,8 x 21 cm | XIV + 412 halaman

Edisi 4
Cetakan Pertama
Agustus 2022

HAK CIPTA DILINDUNGI UNDANG-UNDANG
Dilarang memperbanyak buku ini sebagian atau seluruhnya, dalam bentuk dan dengan cara apapun juga, baik secara mekanis maupun elektronis, termasuk fotokopi, rekaman dan lain-lain tanpa izin tertulis dari penerbit.

Informatorium ini disusun berdasarkan informasi sampai waktu penerbitan dan dapat berubah apabila ada data/informasi terbaru

KATA PENGANTAR

Sejak terjadinya pandemi *Coronavirus Disease* 2019 (COVID-19) pada awal tahun 2020, Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) terus berkomitmen untuk menyediakan pelayanan publik yang responsif dan inovatif untuk mendukung pemerintah dalam percepatan penanggulangan pandemi. Salah satu wujud nyata yang telah dilakukan BPOM adalah memberikan informasi terkait obat yang berpotensi untuk penanganan COVID-19 melalui penyusunan Informatorium Obat COVID-19 di Indonesia yang terus diperbarui sesuai dengan perkembangan hasil penelitian terkini yang dilakukan di berbagai belahan dunia. Informatorium edisi pertama diterbitkan pada awal pandemi, yaitu bulan Maret 2020. Selanjutnya, edisi 2 diterbitkan pada bulan November 2020, edisi 3 diterbitkan pada bulan September 2021, dan edisi 4 ini yang diterbitkan pada bulan Agustus 2022.

Seiring dengan perkembangan kondisi pandemi, ketersediaan obat COVID-19 yang telah memiliki data khasiat dan keamanan yang memadai secara ilmiah masih tetap diperlukan. Sifat virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*-2 (SARS-CoV-2) sangat cepat bermutasi dan memunculkan varian-varian baru sehingga diperlukan peningkatan upaya strategis dalam penyediaan obat COVID-19. Oleh karena itu, penelitian obat COVID-19 masih terus dilakukan untuk mendapatkan bukti ilmiah yang valid terhadap khasiat dan kemanan obat COVID-19, baik yang dikembangkan khusus untuk COVID-19 maupun *repurposing*.

Hingga semester pertama tahun 2022 ini, terdapat 5 (lima) obat yang telah menerima *Emergency Use Authorization* (EUA) untuk pengobatan COVID-19 dari BPOM, yaitu Favipiravir, Remdesivir, Regdanvimab, Molnupiravir, dan Nirmatrelvir-Ritonavir. Obat-obat tersebut telah memiliki data khasiat dan keamanan yang telah memenuhi persyaratan EUA berdasarkan hasil uji klinik. Beberapa obat lain telah mendapatkan persetujuan untuk penanganan COVID-19 di beberapa negara referensi, seperti Baricitinib dan Sotrovimab. Selain itu, beberapa obat juga digunakan sebagai terapi pendukung untuk penanganan COVID-19. Informatorium ini menyajikan informasi berbagai obat tersebut yang dipilih berdasarkan rekomendasi tim

ahli yang dilibatkan dalam penyusunan informatorium. Selain itu, informasi yang disajikan pada informatorium juga sejalan dengan Manajemen Klinis Tata Laksana COVID-19 di Fasilitas Pelayanan Kesehatan (Fasyankes) yang ditetapkan oleh Kementerian Kesehatan. Dengan demikian, informatorium ini dapat secara lebih lengkap memberikan informasi terkait obat-obat utama untuk penanganan COVID-19.

Besar harapan kami hadirnya Informatorium Obat COVID-19 di Indonesia Edisi 4 ini dapat memberikan manfaat yang optimal bagi berbagai pemangku kepentingan, terutama kalangan tenaga kesehatan yang terlibat langsung dalam penanganan pasien COVID-19 di Indonesia dan memerlukan informasi obat tersebut. Dalam rangka memberikan kemudahan akses kepada masyarakat luas, bentuk elektronik Informatorium Obat COVID-19 di Indonesia dapat diakses melalui beberapa *platform* elektronik yang telah disediakan oleh BPOM, seperti pada laman perpustakaan elektronik dan situs *web* BPOM.

Sebagai penutup, kami sampaikan apresiasi dan terima kasih sebesar-besarnya kepada seluruh tim ahli yang mewakili berbagai profesi di bidang kesehatan atas partisipasi dan kontribusi yang sangat berharga dalam penyusunan Informatorium Obat COVID-19 Edisi 4 ini. Kerja sama antara BPOM dan tim ahli yang telah terjalin sejak penyusunan informatorium edisi pertama hingga keempat ini diharapkan dapat mendukung upaya penanganan pandemi COVID-19 secara berkelanjutan, termasuk dalam masa transisi dari pandemi menjadi endemi yang tetap memerlukan berbagai upaya strategis untuk penanganannya.

Jakarta, 1 Agustus 2022
Kepala Badan Pengawas
Obat dan Makanan

Dr. Penny K. Lukito, MCP

TIM PENYUSUN

Pengarah : Dr. Ir. Penny Kusumastuti Lukito, MCP
Penanggung Jawab : Dra. Mayagustina Andarini, MSc, Apt
Ketua : Dra. Tri Asti Isnariani, M.Pharm, Apt

Tim Ahli :
1. Prof. Dr. dr. Rianto Setiabudy, SpFK
2. Prof. Dra. Arini Setiawati, PhD
3. Dra. Lucky S. Slamet, MSc, Apt
4. Dr. dr. Anwar Santoso, SpJP(K)
5. dr. Jarir At Thobari, D.Pharm, PhD
6. Dr. dr. Dewi Selvina Rosdiana, M.Kes
7. Dr. dr. Agus Dwi Susanto, SpP(K), FISR, FAPSR
8. Dr. dr. Erlina Burhan SpP(K), MSc

Anggota :
1. Dra. Togi J. Hutadjulu, MHA, Apt
2. Siti Asfijah Abdoellah, S.Si., Apt., MMed.,Sc
3. Mimin Jiwo Winanti, S.Si, Apt
4. Dian Putri Anggraweni, S.Si, Apt, M.Farm
5. Ade Irma Haryani, S.Si, Apt
6. Juliati, S.Si, M. Biomed, Apt
7. dr. I G. A. A. P. Sri Darmayani
8. Anggi Tiarani, S.Si, Apt
9. Nita Widhatiningsih, S.Farm, Apt
10. Shinta Ayu Nurfaradilla, S.Farm, Apt
11. Yuly Proboningrum, S.Farm, Apt
12. Meysa Intan Permatasari, S.Farm, Apt

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR i
TIM PENYUSUN iii
DAFTAR ISI iv
DAFTAR GAMBAR vi
DAFTAR TABEL vii
DAFTAR SINGKATAN x
BAB I PENDAHULUAN 1
A. LATAR BELAKANG 1
B. TUJUAN 6
C. RUANG LINGKUP 7
BAB II PERKEMBANGAN TERAPI COVID-19 DI DUNIA .. 9
A. UMUM 9
B. INFORMASI OBAT PADA *WHO THERAPEUTICS AND COVID-19: LIVING GUIDELINE* 13
C. WHO *SOLIDARITY PLUS TRIAL* 34
BAB III TATA LAKSANA PENGOBATAN PASIEN COVID-19 44
A. UMUM 44
B. PERHATIAN KHUSUS PENGGUNAAN OBAT UNTUK COVID-19 DI INDONESIA 50
BAB IV INFORMATORIUM OBAT COVID-19 79
A. ANTIVIRUS 79
1. REMDESIVIR 79
2. NIRMATRELVIR + RITONAVIR 92
3. FAVIPIRAVIR 103
4. MOLNUPIRAVIR 109
5. PROKSALUTAMID 116
B. ANTIINFLAMASI 120
1. DEKSAMETASON 122
2. METILPREDNISOLON 129
3. HIDROKORTISON 138
4. PREDNISON 147
C. ANTIBODI MONOKLONAL 149
1. BEBTELOVIMAB 150
2. TIKSAGEVIMAB + SILGAVIMAB 161

3. REGDANVIMAB 172
4. SOTROVIMAB 184
5. BAMLANIVIMAB + ETESEVIMAB 198
6. CASIRIVIMAB + IMDEVIMAB 219
7. TOSILIZUMAB 238
8. SARILUMAB 252
D. IMUNOMODULATOR 262
1. BARICITINIB 262
E. ANTIKOAGULAN 272
1. HEPARIN 276
2. ENOKSAPARIN 282
3. RIVAROKSABAN 288
4. FONDAPARINUKS 297
F. ANTIBIOTIK 304
1. AZITROMISIN 306
2. LEVOFLOKSASIN 309
3. MEROPENEM 316
4. SEFOTAKSIM 321
5. SEFTRIAKSON 325
G. ANALGESIK NON-OPIOID 330
1. PARASETAMOL 330
H. AGONIS RESEPTOR BETA-2 SELEKTIF 332
1. SALBUTAMOL 332
I. OBAT SSP-GOLONGAN BENZODIAZEPIN 335
1. MIDAZOLAM 335
J. PENGENCER DAHAK 339
1. ASETILSISTEIN 339
K. INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN (IVIG) 342
L. SEL PUNCA MESENKIMAL 345
M. VITAMIN DAN MINERAL 353
1. VITAMIN B1 (TIAMIN HCl) 353
2. VITAMIN C (ASAM ASKORBAT) 357
3. VITAMIN D (KALSIFEROL) 362
4. ZINK 369
DAFTAR RUJUKAN 373

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Algoritma Tata Laksana Koagulasi pada COVID-19 Berdasarkan Marker Laboratorium Sederhana	69
Gambar 2.	Mekanisme Kerja Favipiravir	105
Gambar 3.	Mekanisme Kerja Baricitinib	267
Gambar 4.	*Virchow's Triad and COVID-19 Associated Coagulopathy*	273

DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Rekomendasi Terapi Berdasarkan WHO *Therapeutics and COVID-19: Living Guideline*	16
Tabel 2.	Tata Laksana Klinis Pasien Dewasa yang terkonfirmasi COVID-19	46
Tabel 3.	Panduan Obat untuk Perawatan Pasien Ibu Hamil dengan COVID-19	53
Tabel 4.	Keamanan Obat yang Dikonsumsi terhadap Bayi yang sedang Menyusui	55
Tabel 5.	Obat untuk Pasien COVID-19 Berdasarkan Tata Laksana Kasus pada Anak	57
Tabel 6.	Dosis Obat Potensial yang dapat Digunakan untuk Pasien COVID-19 Anak	58
Tabel 7.	Kriteria DIC berdasarkan ISTH	67
Tabel 8.	Risiko Perdarahan IMPROVE	68
Tabel 9.	Beberapa Terapi yang Tidak Direkomendasikan untuk COVID-19	73
Tabel 10.	Rekomendasi Kecepatan Infus Remdesivir pada Pasien Dewasa dan Anak dengan BB ≥40 kg	85
Tabel 11.	Rekomendasi Kecepatan Infus Remdesivir pada Pasien Anak ≥3,5 kg dan ≤40 kg	86
Tabel 12.	Rekomendasi Prosedur Dilusi Remdesivir pada Pasien Dewasa dan Anak dengan BB ≥40 kg	87
Tabel 13.	Penyesuaian Dosis Nirmatrelvir/Ritonavir pada Gangguan Ginjal	100
Tabel 14.	Interaksi Obat Favipiravir	107
Tabel 15.	Perhitungan Dosis untuk Pasien yang Menerima Regdanvimab 40 mg/kgBB dengan BB ≥40 kg Hingga ≤120 kg	180
Tabel 16.	Daftar Efek Samping Regdanvimab	183

Tabel 17. Data Kepekaan Varian Virus SARS-COV-2 terhadap Kombinasi Bamlanivimab dan Etesevimab menggunakan VLP 206

Tabel 18. Rekomendasi Pengenceran dan Instruksi Pemberian Infus Intravena Bamlanivimab dan Etesevimab pada Pasien dengan dewasa (≥18 tahun) dan pasien anak (<18 tahun dan berat badan ≥40 kg) 210

Tabel 19. Rekomendasi Pemberian dosis, Penyiapan, dan Pemberian Infus Intravena Bamlanivimab (BAM) dan Etesevimab (ETE) yang tidak diencerkan pada Pasien anak (<18 tahun dan berat badan <40 kg) 212

Tabel 20. Data Kepekaan Varian Virus SARS-COV-2 terhadap Kombinasi Casirivimab dan Imdevimab menggunakan VLP 226

Tabel 21. Data Kepekaan Varian Virus SARS-CoV-2 Otentik terhadap Kombinasi Casirivimab dan Imdevimab menggunakan otentik SARS-CoV-2 dengan *Plaque Reduction Assay* 227

Tabel 22. Rekomendasi Pengenceran Casirivimab dan Imdevimab untuk Infus Intravena 232

Tabel 23. Rekomendasi Pengenceran Casirivimab dan Imdevimab untuk Infus Intravena Dosis Berulang 233

Tabel 24. Rekomendasi Kecepatan Infus 600 mg Casirivimab dan 600 mg Imdevimab untuk Infus Intravena 234

Tabel 25. Rekomendasi Kecepatan Infus 300 mg Casirivimab dan 300 mg Imdevimab untuk Infus Intravena Dosis Berulang 234

Tabel 26. Penyiapan 600 mg Casirivimab dan 600 mg Imdevimab untuk Injeksi Subkutan 236

Tabel 27. Penyiapan 300 mg Casirivimab dan 300 mg Imdevimab untuk Injeksi Subkutan Dosis 236

Berulang

Tabel 28. Efek Samping yang Terjadi Setidaknya pada 3% Pasien di Kelompok Tosilizumab dan Lebih Sering Teramati Dibandingkan Kelompok Plasebo Hingga Hari Ke-60 Berdasarkan Studi EMPACTA 250

Tabel 29. Efek Samping yang Terjadi Setidaknya pada 3% Pasien di Kelompok Tosilizumab dan Lebih Sering Teramati Dibandingkan Kelompok Plasebo Hingga Hari Ke-60 Berdasarkan Studi COVACTA 251

Tabel 30. Efek Samping yang Terjadi Setidaknya pada 3% Pasien d Kelompok Tosilizumab+Remdesivir dan Lebih Sering Teramati Dibandingkan Kelompok Plasebo+Remdesivir Hingga Hari ke-60 Berdasarkan Studi Klinik REMDACTA 251

Tabel 31. KTD pada Uji Klinik Sarilumab Kelompok Plasebo dan Kelompok Intervensi 262

Tabel 32. Modifikasi dosis baricitinib pada pasien COVID-19 dengan sitopenia dan gangguan ginjal 268

Tabel 33. Modifikasi dosis baricitinib pada pasien COVID-19 ketika Diberikan bersama Penghambat OAT3 269

Tabel 34. IMPROVE VTE yang dimodifikasi (MIV) 276

Tabel 35. Efek Samping Rivaroksaban 296

Tabel 36. Dosis Levofloksasin pada Pasien dengan Fungsi Ginjal Normal 310

Tabel 37. Aturan Pengurangan Dosis untuk Pasien dengan *Creatinine Clearance* <51 mL/menit 317

Tabel 38. Dosis Penggunaan MSCs pada Publikasi Studi 349

Tabel 39 *Level Upper Intake* Vitamin C sebagai Suplemen Makanan 361

Tabel 40 Angka Kecukupan Gizi (AKG) untuk mineral zink sebagai suplemen Kesehatan 371

DAFTAR SINGKATAN

ACE-I	*Angiotensin Converting Enzym Inhibitor*
ACTIV	*The Accelerating COVID-19 Therapeutic Interventions and Vaccines*
ACTIV-3-TICO	*The Accelerating COVID-19 Therapeutic Interventions and Vaccines-3-Theurapeutics for Inpatients with COVID-19*
ADCC	*Antibody-Dependent Cell Mediated Cytotoxicity*
ADCP	*Antibody Dependent Cellular Phagocytosis*
ADE	*Antibody-Dependent Enhancement*
AIDS	*Acquired Immunodeficiency Syndrome*
ALC	*Absolute Lymphocyte Count*
ALP	*Alkaline Phosphatase*
ALT	*Alanine Aminotransferase*
ANC	*Absolute Neutrophil Count*
AKG	Angka Kecukupan Gizi
aPTT	*activated Partial Thromboplastin Time*
ARB	*Angiotensin Receptor Blocker*
ARDS	*Acute Respiratory Distress Syndrome*
ASI	Air Susu Ibu
AST	*Aspartate Aminotransferase*
ATP	*Adenosine Triphosphate*
ATTACC	*Antithrombotic Therapy to Ameliorate Complications of COVID-19*
BB	Berat Badan
BLAZE	*Blocking Viral Attachment and Cell Entry with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibodies*
BMI	*Body Mass Index*
BPOM	Badan Pengawas Obat dan Makanan
CAP	*Community-Acquired Pneumonia*
CATALYST	*Namilumab or infliximab compared with standard of care in hospitalised patients with COVID-19*
CCU	*Critical Care Unit*
CDC	*Centers for Disease Control and Prevention*

CI	*Confidence Interval*
CMA	*Conditional Marketing Authorization*
CoDEX	*COVID-19 Dexamethasone*
COMET-ICE	*Monoclonal Antibody Efficacy Trial-Intent to Care Early*
COPD	*Chronic Obstructive Pulmonary Disease*
CORIMUNO-TOCI	*Cohort Multiple Randomized Controlled Trials Open-Label of Immune Modulatory Drugs and Other Treatments in COVID-19 Patients-Tocilizumab Trial*
COVID-19	*Coronavirus Disease 2019*
CPS	*Clinical Progession Scale*
CRP	*C-Reactive Protein*
CRRT	*Continuous Renal Replacement Therapy*
CUR-B-65	*Confusion, Urea, Respiratory Rate, Blood Pressure, and 65 years of age or older*
CVL	*Central Venous Line*
DIC	*Disseminated Intravascular Coagulation*
DILI	*Drug-Induced Liver Injury*
DOAC	*Direct Oral AntiCoagulant*
DPJP	Dokter Penanggung Jawab Pasien
DSMB	*Data and Safety Monitoring Board*
DVT	*Deep Vein Thrombosis*
EAP	*Expanded Access Program*
EC_{50}	*Half Maximal Effective Concentration*
ECMO	*Extracorporeal Membrane Oxygenation*
eGFR	*Estimated Glomerular Filtration Rate*
EMA	*European Medicines Agency*
EMPACTA	*Evaluating Minority Patients with Actemra*
EUA	*Emergency Use Authorization*
Fasyankes	Fasilitas Pelayanan Kesehatan
GDG	*Guideline Development Group*
GM-CSF	*Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor*
GOT	*Glutamic Oxaloacetic Transaminase*
GPT	*Glutamic Pyruvic Transaminase*

GRADE	*Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation*
GT	*Glutamyl Transferase*
FDP	*Fibrin Degradation Product*
HAP	*Hospital Acquired Pneumonia*
HIT	*Heparin-induced Thrombocytopenia*
HIV	*Human Immunodeficiency Virus*
hIVIG	*Hyperimmune Intravenous Immunoglobulin*
HSA	*Health Sciences Singapore*
hUC	*Human Umbilical Cord*
IC_{50}	*Inhibition Concentration* 50%
ICU	*Intensive Care Unit*
IDAI	Ikatan Dokter Anak Indonesia
IL	Interleukin
INR	*International Normalized Ratio*
IQR	*Interquartile Range*
IRA	*Indonesian Rheumatoid Association*
ISTH	*International Society on Thrombosis and Haemostasis*
IVIG	*Intravenous Immunoglobulin*
JAK	Janus Kinase
LMWH	*Low Molecular Weight Heparin*
K_D	Konstanta Disosiasi
KD	*Kawasaki Disease*
KTD	Kejadian Tidak Diinginkan
MAP	*Mean Arterial Pressure*
MERS-CoV	*Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*
MFDS	*Ministry of Food and Drug Safety*
MHLW	*Ministry of Health, Labour and Welfare*
MHRA	*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*
MIS-C	*Multisystem Inflammatory Syndrome in Children*
MSC	*Mesenchymal Stem Cell*
MSPBS	*Ministry of Public Health and Social Welfare*
NK	*Natural Killer*

NGT	*Nasogastric Tub*e
NIAID	*National Institute of Allergy and Infectious Diseases*
NIH	*National Institute of Health*
NSAID	*Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs*
OAT	*Organic Anion Transporter*
OMAI	Obat Modern Asli Indonesia
OP	Organisasi Profesi
OR	*Odd Ratio*
PAPDI	Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia
PCR	*Polymerase Chain Reaction*
PCT	*Procalcitonin*
PBPK	*Physiologically-based Pharmacokinetics*
PDPI	Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
PE	*Polyethylene*
PERDATIN	Perhimpunan Dokter Anestesiologi dan Terapi Intensif Indonesia
PERKI	Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia
PES	Polietersulfon
PRINCIPLE	*Platform Randomised trial of Interventions against* COVID-19 *in Older People*
PRNT	*Plaque Reduction Neutralization Test*
PT	*Prothrombin Time*
PVC	*Polyvinyl Chloride*
RBD	*Receptor Binding Domain*
RCT	*Randomized Clinical Trial*
RdRp	*RNA- dependent RNA polimerase*
REACT	*Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies*
RECOVERY	*Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy*
REMAP-CAP	*Randomized, Embedded, Multifactorial Adaptive Platform Trial for Community-Acquired Pneumonia*
RNA	*Ribonucleic Acid*
RNS	*Reactive Nitrogen Species*
ROS	*Reactive Oxygen Species*

RA	Reseptor Androgen
RR	*Rate Ratio*
RSV	*Respiratory Syncytial Virus*
RT-PCR	*Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction*
SARS-CoV-2	*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*
SGOT	*Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase*
SGPT	*Serum Glutamic Pyruvic Transaminase*
SIC	*Sepsis Induced Coagulopathy*
SOFA	*Sequential Organ Failure Assessment*
SNRI	*Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitor*
SSP	Sistem Saraf Pusat
SSRI	*Selective Serotonin Reuptake Inhibitor*
SSSI	*Skin and Skin Structure Infection*
STAT	*Signal Transducers and Activators of Transcription*
TACO	*Transfusion-Associated Cardiac Overload*
TBC	Tuberkulosis
TCR	*Tissue Cross-Reactivity*
TEAE	*Treatment-Emergent Adverse Events*
TGA	*Therapeutic Goods Administration*
TGF	*Transforming Growth Factor*
TMPRSS	*Transmembrane Protease Serine Subfamily*
TNF	*Tumor Necrosis Factor*
TRALI	*Transfusion-Related Acute Lung Injury*
UC	*Umbilical Cord*
UFH	*Unfractionated Heparin*
US-FDA	*United States Food and Drug Administration*
UTI	*Urinary Tract Infection*
VAP	*Ventilator Associated Pneumonia*
VLP	*Virus-Like Particles*
VoCs	*Variant of Concerns*
VoIs	*Variant of Interests*
VSV	*Vesicular Stomatitis Virus*
VTE	*Venous Thrombotic Events*
WFI	*Water for Injection*
WHO	*World Health Organization*

BAB I
PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

Secara global, *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) masih menjadi permasalahan kesehatan, terutama dengan munculnya beberapa varian baru *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2) penyebab COVID-19 yang memiliki perbedaan karakteristik dengan varian awal virus tersebut. Data kasus COVID-19 yang dilaporkan secara global sejak dinyatakan sebagai pandemi oleh *World Health Organization* (WHO) pada tanggal 11 Maret 2020 hingga per tanggal 31 Juli 2022 sebanyak lebih dari 574 juta kasus, termasuk lebih dari 6,3 juta kematian.[1] Di Indonesia, jumlah total kasus terkonfirmasi mencapai 6.240.699 dengan 157.082 kematian berdasarkan data hingga 6 Agustus 2022.[2]

Seperti virus lainnya, SARS-CoV-2 terus berkembang melalui mutasi acak. Mutasi dapat menyebabkan perubahan karakteristik virus yang penting termasuk kemampuan penularan dan/atau penyebab kematian. Selain itu, mutasi dapat meningkatkan kemampuan virus untuk menghindari respons imun adaptif terhadap infeksi atau vaksinasi SARS-CoV-2 sehingga dapat meningkatkan risiko infeksi ulang atau menurunkan khasiat vaksin.[3,4] Merespon hal tersebut, WHO menetapkan *Variant of Interests* (VoIs) dan *Variant of Concerns* (VoCs) berdasarkan karakterisasi masing-masing varian SARS-CoV-2 dengan tujuan untuk dapat menetapkan prioritas pemantauan dan riset global, serta memberikan informasi kondisi pandemi COVID-19 secara global. Saat ini, VoC yang diketahui beredar adalah varian SARS-COV-2 Delta dan Omicron dibandingkan yang beredar sebelumnya, yaitu Alpha, Beta, Gamma, Delta, dan Omicron.[4] VoC Alpha, Beta, dan Gamma sebagian besar telah menghilang dari

seluruh dunia. Diketahui pula bahwa pada saat ini tidak ada lagi VoI yang beredar. Varian Omicron ditetapkan sebagai VoC pada November 2021 dan dengan cepat menjadi varian dominan di seluruh dunia, menggantikan varian Delta dan pada Januari 2022 ditemukan subvarian Omicron BA.4 dan pada Februari 2022 ditemukan BA.5, serta pada awal Juni 2022 dilaporkan kasus di Indonesia.[4] Omicron lebih mudah menular daripada varian lain dan diketahui subvarian BA. 4 dan BA.5 memiliki kemungkinan penyebaran lebih cepat walaupun tidak ada indikasi menyebabkan kesakitan lebih parah dibandingkan subvarian Omicron sebelumnya. Omicron semua varian tidak rentan terhadap beberapa antibodi monoklonal yang telah dikembangkan untuk pengobatan dan pencegahan COVID-19.[6]

Penurunan jumlah kasus dan rawat inap akibat COVID-19 di sejumlah negara berpenghasilan tinggi umumnya disebabkan oleh cakupan vaksinasi yang baik dan infrastruktur yang lebih mapan. Namun, keterbatasan akses global terhadap vaksin mengakibatkan masih banyak populasi khususnya di negara dengan penghasilan rendah dan menengah yang rentan terinfeksi. Selain itu, durasi perlindungan dan khasiat vaksin saat ini masih diteliti sehingga belum dapat dipastikan, begitu juga untuk khasiat obat COVID-19 yang tersedia saat ini. Oleh karena itu, masih terdapat kebutuhan untuk pengembangan dan penelitian obat COVID-19 yang lebih efektif dan aman.

Peran regulator di bidang obat sangat penting dalam mengawal kebutuhan obat, termasuk vaksin, agar dalam kondisi darurat dapat segera tersedia namun tetap mengedepankan aspek mutu, khasiat, dan keamanan. Pertimbangan manfaat-risiko dilakukan dengan memperhatikan aspek ilmiah dan situasi kedaruratan kesehatan masyarakat yang memerlukan kecepatan ketersediaan dan akses terhadap obat tertentu, baik untuk obat yang beredar ataupun dalam tahap penelitian atau uji

klinik.

Strategi yang dilakukan banyak negara untuk mempercepat ketersediaan obat dan vaksin di masa kedaruratan kesehatan adalah dengan memberikan persetujuan penggunaan darurat (*Emergency Use Authorization*/EUA) berdasarkan data khasiat dan keamanan yang terbatas dengan tetap mempertimbangkan kemanfaatan dan perlindungan pasien. Mekanisme tersebut juga telah diterapkan di Indonesia sebagaimana diatur dalam Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) Nomor 13 Tahun 2021[a].

Persetujuan EUA diberikan selama kondisi kedaruratan kesehatan masyarakat untuk obat yang belum mendapatkan izin edar atau obat yang telah mendapatkan izin edar tetapi dengan indikasi penggunaan yang berbeda (indikasi baru). Dalam pemberian EUA, BPOM juga mempertimbangkan EUA yang sudah ditetapkan oleh badan otoritas obat di negara lain, misalnya *United States Food and Drug Administration* (US-FDA) dan *European Medicines Agency* (EMA). Mengingat keterbatasan data dukung yang tersedia dalam proses penerbitan EUA tersebut, maka EUA yang telah diberikan untuk suatu obat dan vaksin akan terus dievaluasi dan dapat diperbarui sesuai dengan perkembangan bukti ilmiah terkait khasiat dan keamanan obat tersebut. Saat ini, BPOM telah menerbitkan persetujuan penggunaan darurat (EUA) untuk 5 (lima) obat dan 11 (sebelas) vaksin COVID-19.

Selain EUA, mekanisme lain untuk akses khusus obat tertentu adalah melalui *Compassionate Use* atau *Expanded Access Program* (EAP) yang sudah cukup lama diterapkan di Amerika Serikat dan Uni Eropa, bahkan pada kondisi sebelum pandemi. Prinsip utama EAP adalah untuk memfasilitasi akses obat yang masih dalam tahap uji klinik

[a] Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 24 Tahun 2017 tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat sebagaimana telah beberapa kali diubah terakhir dengan Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 13 Tahun 2021 tentang Perubahan Ketiga atas Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 24 Tahun 2017 tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat

untuk pasien dengan penyakit atau kondisi serius atau mengancam jiwa dan tidak ada terapi alternatif, namun pasien tersebut tidak dapat berpartisipasi dalam uji klinik obat tersebut. Berbeda dengan EUA yang telah ada data penunjang hasil uji klinik walaupun terbatas, obat dalam EAP belum memiliki hasil uji klinik, tetapi diketahui manfaatnya melebihi potensi risiko pada kondisi atau penyakit yang diderita pasien. Perbedaan lainnya adalah permohonan EAP diajukan oleh Kementerian/Lembaga yang menyelenggarakan urusan pemerintahan di bidang kesehatan, institusi kesehatan, atau fasilitas pelayanan kesehatan, sementara EUA diajukan oleh industri farmasi. BPOM telah menetapkan ketentuan EAP melalui Keputusan Kepala BPOM Nomor HK.02.02.1.2.07.21.288 Tahun 2021[b].

Selama masa pandemi COVID-19, berbagai penelitian dan uji klinik telah dilakukan secara kolaboratif baik oleh WHO maupun lembaga penelitian lain di tingkat internasional untuk membuktikan khasiat dan keamanan obat uji yang memiliki potensi untuk penanganan COVID-19. Beberapa hasil penelitian dan uji klinik tersebut telah dipublikasikan, sehingga dapat menjadi dasar bagi regulator dan tenaga kesehatan untuk penyesuaian manajemen tata laksana pengobatan COVID-19. Selain itu, WHO secara berkala mempublikasikan pembaruan terhadap WHO *Therapeutics and* COVID-19: *living guideline* yang pertama kali diterbitkan pada September 2020 dengan versi terakhir adalah versi ke-11 yang diterbitkan pada 14 Juli 2022.[5]

Sejak penerbitan Informatorium Obat COVID-19 di Indonesia Edisi 3 pada November 2021, telah terjadi banyak perkembangan baru terkait rekomendasi obat uji COVID-19. Berikut adalah beberapa penyesuaian keputusan terhadap penggunaan obat uji tertentu untuk COVID-19 yang

[b] Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.02.02.1.2.07.21.288 Tahun 2021 tentang Petunjuk Teknis Prinsip Penggunaan Obat Melalui Skema Perluasan Penggunaan Khusus (Expanded Access Program) Pada Kondisi Darurat

dilakukan oleh Kementerian Kesehatan, lima Organisasi Profesi (5 OP) di Indonesia (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) dan Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI), WHO, rekomendasi beberapa organisasi kesehatan, dan badan otoritas global mengacu pada hasil penelitian dan uji klinik terkini:

a. Pemberian EUA oleh Badan POM untuk kombinasi nirmatrelvir + ritonavir pada 8 Juli 2022 untuk pengobatan pada orang dewasa yang tidak memerlukan oksigen tambahan dan yang berisiko tinggi terjadi progresivitas menuju COVID-19 berat.[6,7]
b. Penambahan pilihan antivirus untuk pasien COVID-19 derajat ringan-berat pada yang tercantum pada Pedoman Tata Laksana COVID-19 yang ditetapkan melalui Keputusan Menteri Kesehatan Nomor HK.01.07/MENKES/243/2022 tentang Manajemen Klinis Tata Laksana *Corona Virus Disease* 2019 (COVID-19) di Fasilitas Pelayanan Kesehatan (Fasyankes) yang diterbitkan tanggal 11 Februari 2022, yaitu molnupiravir dan kombinasi nirmatrelvir/ritonavir.[8]
c. Oseltamivir tidak lagi dicantumkan pada Manajemen Klinis Tata Laksana COVID-19 di Fasyankes. Hasil studi menunjukkan bahwa oseltamivir tidak efektif melawan SARS-CoV-2, baik pada pengujian *in-vitro* dan laporan kasus pada pasien COVID-19.[8]
d. Plasma konvalesen tidak lagi menjadi pilihan terapi untuk COVID-19 berdasarkan hasil uji klinik yang tidak menunjukkan manfaat bermakna pada pasien COVID-19 derajat sedang-kritis. Sementara itu, manfaat pada pasien COVID-19 derajat ringan atau tanpa gejala masih belum diteliti. WHO *living guideline* edisi 14 Juli 2022

juga tidak menganjurkan penggunaannya pada pasien COVID-19, baik pada derajat ringan-sedang maupun berat-kritis.[5]

e. WHO mengeluarkan *conditional recommendation* untuk penggunaan remdesivir pada pasien COVID-19 *non-severe* yang berisiko tinggi dirawat inap.[5]
f. Rekomendasi penggunaan antibodi monoklonal baru dengan memperhatikan perkembangan penelitian terkini dan persetujuan penggunaan antibodi monoklonal tersebut di beberapa negara referensi, seperti kombinasi tiksagevimab + silgavimab dan bebtelovimab.[9,10,11,12,13]
g. WHO *Solidarity PLUS Trial* sejak Juni 2021 dan diharapkan selesai pada Mei 2022 yang meneliti 3 obat uji untuk penanganan COVID-19 pada pasien rawat inap. Ketiga obat uji tersebut merupakan obat *existing* dan *repurposing* untuk penanganan COVID-19, yaitu artesunat, imatinib, dan infliksimab.[14]
h. Pemberian EUA oleh US-FDA[15], *conditional approval* oleh EMA[16], atau rekomendasi dari beberapa negara referensi untuk beberapa antibodi monoklonal dan imunomodulator.

Berdasarkan hal-hal tersebut, maka informasi dalam Informatorium Obat COVID-19 di Indonesia Edisi 3 perlu diperbarui dengan mempertimbangkan perkembangan ilmu dan pengetahuan terkini terkait obat untuk penanganan COVID-19 yang dipublikasikan di jurnal ilmiah, Manajemen Klinis Tata Laksana COVID-19 di Fasyankes, pedoman tata laksana global, dan keputusan regulatori di negara lain, terutama negara referensi sehingga dapat menyediakan informasi yang terkini, relevan, dan terpercaya terkait obat COVID-19.

B. TUJUAN

Informatorium ini merupakan dokumen yang dinamis (*living document*) yang ditujukan untuk memberikan

informasi obat yang digunakan untuk penanganan COVID-19 berdasarkan perkembangan uji klinik yang dipublikasikan di jurnal ilmiah, pedoman tata laksana di Indonesia dan global, serta keputusan regulatori global.

Informasi obat yang tercantum dalam informatorium ini bukan merupakan rekomendasi pengobatan, namun dimaksudkan sebagai pelengkap atau acuan informasi bagi profesi Kesehatan dalam menajemen tata laksana COVID-19 nasional, sekaligus perluasan wawasan bagi profesi kesehatan terkait perkembangan pengobatan dan penelitian obat COVID-19 secara global.

C. RUANG LINGKUP

Informatorium Obat COVID-19 di Indonesia Edisi 4 berisi nama obat dan jenis terapi COVID-19, termasuk informasi produk dan latar belakang terapi berdasarkan hasil kajian BPOM yang mengacu pada publikasi ilmiah nasional dan internasional terkini, panduan/protokol regimen pengobatan COVID-19 nasional, serta keputusan regulatori beberapa negara terkait hasil uji klinik atau penelitian pengobatan COVID-19. Informasi yang digunakan pada Informatorium Obat COVID-19 di Indonesia Edisi 4 berdasarkan publikasi yang diterbitkan hingga tanggal 14 Juli 2022.

Kriteria obat yang dicantumkan dalam Informatorium Obat COVID-19 di Indonesia Edisi 3 adalah sebagai berikut:

a. **Kelompok A**
   Obat yang telah mendapatkan EUA untuk indikasi COVID-19 di Indonesia dan/atau negara referensi.
b. **Kelompok B**
   Obat terdaftar di Indonesia dan/atau negara lain dengan indikasi utama, namun digunakan sebagai obat uji COVID-19 (*off label*).
c. **Kelompok C**
   Obat yang tercantum dalam Manajemen Klinis Tata Laksana COVID-19 di Fasyankes.

d. **Kelompok D**
   Obat yang belum terdaftar di negara manapun, namun sedang diuji klinik dan memiliki potensi untuk penanganan COVID-19.
e. **Kelompok E**
   Obat yang digunakan untuk terapi ajuvan/tambahan untuk penanganan COVID-19.

Kelompok A, B, C, D, dan E dalam kriteria obat dalam Informatorium Obat COVID-19 di Indonesia Edisi 4 akan tercantum dalam setiap monografi obat dalam BAB IV. Perlu dipahami bahwa pengertian Kelompok A, B, C, D, dan E tersebut tidak mencerminkan urutan bobot bukti ilmiah obat dan hanya dimaksudkan untuk memudahkan pembacaan mengenai status penggunaan obat tersebut di Indonesia dan/atau negara referensi.

BAB II
PERKEMBANGAN TERAPI COVID-19 DI DUNIA

A. UMUM

Penetapan dan pembaruan tata laksana COVID-19 sangat bergantung pada kemajuan dan akselerasi berbagai penelitian obat, baik yang dilakukan di tingkat nasional maupun internasional. Strategi tata laksana COVID-19 yang mempertimbangkan hal tersebut dapat memberikan luaran yang lebih baik untuk mempercepat penyembuhan dan mencegah perburukan kondisi pasien.

Beberapa hasil uji klinik global skala besar telah dipublikasikan dan menjadi pertimbangan dalam penetapan tata laksana COVID-19, seperti studi RECOVERY (*Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy*), WHO SOLIDARITY, REMAP-CAP (*Randomized, Embedded, Multifactorial Adaptive Platform Trial for Community-Acquired Pneumonia*), dan ACTIV (*The Accelerating COVID-19 Therapeutic Interventions and Vaccines*), yang meningkatkan pemahaman dalam penanganan COVID-19.[5]

Berdasarkan studi WHO SOLIDARITY yang dilakukan pada pasien COVID-19 yang dirawat inap, tidak teramati perbedaan kematian yang bermakna antara kelompok yang mendapatkan terapi standar ditambah remdesivir, atau hidroksiklorokuin, atau lopinavir/ritonavir, atau interferon, dibandingkan yang mendapatkan terapi standar saja. Hasil studi RECOVERY pada pasien COVID-19 rawat inap yang memerlukan oksigen dengan atau tanpa ventilasi mekanik invasif, menunjukkan tidak terdapat perbedaan kematian yang bermakna pada kelompok yang mendapatkan terapi standar ditambah azitromisin, atau plasma konvalesens, dibandingkan kelompok yang mendapatkan terapi standar saja. Sedangkan pemberian terapi standar ditambahkan deksametason atau tosilizumab, atau kombinasi 2 antibodi monoklonal (casirivimab dan imdevimab), menurunkan

kematian pasien COVID-19 dibandingkan pemberian terapi standar saja.

Studi REMAP-CAP menunjukkan penambahan antagonis reseptor IL-6 (tosilizumab atau sarilumab) pada pasien COVID-19 derajat kritis, mempercepat *median number of organ support-free days* dan menurunkan kematian dibandingkan yang hanya mendapatkan terapi standar. Sebaliknya, pemberian antagonis reseptor IL-1 (anakinra) tidak menghasilkan perbedaan manfaat dibandingkan terapi standar saja. Pada pasien COVID-19 derajat berat, pemberian hidrokortison tidak menghasilkan perbedaan *organ support-free days* dibandingkan terapi standar saja.

Berdasarkan studi ACTIV, didapatkan beberapa hasil. Pemberian antibodi monoklonal bamlanivimab pada pasien COVID-19 derajat ringan-sedang yang dirawat jalan, tidak mengurangi durasi gejala dibandingkan plasebo. Demikian pula pemberian antibodi monoklonal lain (sotrovimab, BRII-196 plus BRII-198, LY-CoV555) pada pasien COVID-19 yang dirawat inap, tidak memperbaiki luaran klinis dibandingkan plasebo. Pemberian awal antikoagulan heparin meningkatkan probabilitas *survival* dibandingkan *usual-care thromboprophylaxis* pada pasien COVID-19 rawat inap non-kritis, sedangkan pada pasien COVID-19 derajat kritis, tidak meningkatkan probabilitas *survival*. Pada pasien COVID-19 rawat jalan dengan risiko tinggi, pemberian plasma konvalesen tidak menurunkan persentase pasien yang mengalami perburukan penyakit dibandingkan plasebo. Pemberian remdesivir pada pasien COVID-19 derajat berat yang membutuhkan suplementasi oksigen, mempercepat *time to recovery*, namun tidak ada perbedaan mortalitas yang bermakna dibandingkan plasebo.

Saat ini, WHO juga sedang melakukan studi lanjutan terapi COVID-19, yaitu *WHO SOLIDARITY PLUS*, terhadap beberapa obat yang sudah tersedia untuk indikasi lain dan memiliki potensi untuk COVID-19 (*repurposing*), yaitu

artesunat, imatinib dan infliksimab.[17] Penjelasan lebih lanjut terkait studi tersebut akan dijelaskan pada Bagian C di Bab ini.

Berbagai hasil penelitian terhadap obat COVID-19 tersebut dan hasil uji klinik lainnya telah dikaji oleh tim ahli WHO yang mewakili klinisi, pasien, dan ahli etik yang tergabung dalam *Guideline Development Group* (GDG). Hasil pengkajian tersebut menjadi dasar dalam memberikan rekomendasi penggunaan obat untuk COVID-19 yang tercantum dalam *WHO Therapeutics and COVID-19*: *living guideline*). Pedoman tersebut pertama kali diterbitkan WHO pada bulan September 2020 dan terus diperbarui dengan versi terakhir (kesebelas) yang diterbitkan pada tanggal 14 Juli 2022.[5] Penyusunan pedoman ini dilakukan sesuai standar dan metode yang dapat dipercaya, serta didukung oleh tinjauan sistematik dan *Living Network Meta-Analyses* (LNMAs). GDG mengevaluasi obat yang sudah memiliki bukti yang cukup, melakukan tinjauan sistematis, serta memberikan rekomendasi menggunakan pendekatan *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations* (GRADE). Faktor kunci dalam pertimbangan rekomendasi diantaranya adalah bagaimana analisis manfaat dibandingkan risiko dari semua dampak penting terhadap pasien melalui bukti yang terstruktur, seberapa kuat kualitas atau kepastian dari bukti yang ada, bagaimana nilai (*value*) dan kecocokan (*preference*) bagi pasien, serta pertimbangan lain, misalnya terkait kelayakan, penerapan, dan pemerataan.[5]

Dalam pemberian rekomendasi obat COVID-19, definisi tingkat keparahan COVID-19 yang digunakan WHO adalah sebagai berikut:

1. COVID-19 kritis: memenuhi kriteria untuk sindrom gangguan pernapasan akut (*acute respiratory distress syndrome*/ARDS), sepsis, syok sepsis, atau kondisi lainnya yang biasanya memerlukan tersedianya terapi

penunjang kehidupan seperti ventilasi mekanis (invasif atau non-invasif) atau terapi vasopresor.

2. COVID-19 berat: memenuhi salah satu dari kondisi berikut:
   a. saturasi oksigen <90% pada udara ruangan[c];
   b. tanda-tanda pneumonia;
   c. tanda-tanda distres pernapasan berat (pada dewasa: penggunaan otot bantu napas, ketidakmampuan menyelesaikan kalimat lengkap, frekuensi napas >30 kali/menit; pada anak: tertariknya dinding dada yang sangat parah, grunting, sianosis sentral, atau adanya tanda bahaya umum lainnya termasuk ketidakmampuan untuk menyusui atau minum, lesu, kejang atau penurunan tingkat kesadaran).
3. COVID-19 *non-severe*: tidak memenuhi kriteria COVID-19 berat dan kritis.[5]

Jenis rekomendasi berdasarkan WHO *Therapeutic Living Guideline* dapat berupa:

1. rekomendasi kuat untuk digunakan (*strong recommendation*);
2. rekomendasi bersyarat untuk digunakan (*conditional recommendation*);
3. rekomendasi kuat untuk tidak digunakan (*strong recommendation against*);
4. rekomendasi bersyarat untuk tidak digunakan (*conditional recommendation against*);
5. rekomendasi lemah untuk tidak digunakan (*weak recommendation against*); dan
6. rekomendasi untuk tidak digunakan kecuali dalam konteks uji klinik (*recommendation against, recommended only in research setting*).

Berdasarkan hal tersebut di atas, informasi pada

[c] Di Indonesia, sesuai dengan Pedoman Tata Laksana COVID-19 oleh 5OP, batas derajat berat saturasi oksigen adalah <93%

pedoman WHO diharapkan dapat menjadi referensi yang relevan dan terpercaya dalam penetapan kebijakan ataupun penyusunan pedoman nasional penanganan COVID-19.

B. INFORMASI OBAT PADA *WHO THERAPEUTICS AND COVID-19: LIVING GUIDELINE*

WHO Therapeutics and COVID-19: living guideline[5] versi sebelas mencantumkan kronologis rekomendasi yang telah diberikan untuk terapi COVID-19 sebagai berikut:

1. Versi pertama, 2 September 2020:
   a. rekomendasi **kuat** (*strong recommendation*) untuk penggunaan kortikosteroid sistemik pada pasien COVID-19 derajat berat atau kritis; dan
   b. rekomendasi **bersyarat** untuk **tidak** menggunakan (*conditional recommendation against*) kortikosteroid sistemik pada pasien COVID-19 derajat tidak berat (*non-severe*).
2. Versi kedua, 20 November 2020: rekomendasi **bersyarat** untuk **tidak** menggunakan (*conditional recommendation against*) remdesivir pada pasien COVID-19 rawat inap.
3. Versi ketiga, 17 Desember 2020:
   a. rekomendasi **kuat** untuk **tidak** menggunakan (*strong recommendation against*) hidroksiklorokuin pada pasien COVID-19 dengan derajat keparahan apa pun; dan
   b. rekomendasi **kuat** untuk **tidak** menggunakan (*strong recommendation against*) lopinavir/ritonavir pada pasien COVID-19 dengan derajat keparahan apa pun.
4. Versi keempat, 31 Maret 2021: rekomendasi untuk **tidak** menggunakan ivermektin kecuali dalam konteks uji klinik (*recommendation against, recommended only in research setting*), pada pasien COVID-19 pada semua derajat keparahan.
5. Versi kelima, 6 Juli 2021: rekomendasi **kuat** untuk menggunakan (*strong recommendation*) penghambat

reseptor IL-6, yaitu tosilizumab dan sarilumab, pada pasien derajat berat atau kritis.

6. Versi keenam, 24 September 2021:
   a. rekomendasi bersyarat untuk menggunakan (*conditional recommendation*) casirivimab-imdevimab pada pasien COVID-19 dengan derajat tidak berat (*non-severe*) yang berisiko menjadi derajat berat; dan
   b. rekomendasi bersyarat untuk menggunakan (*conditional recommendation*) casirivimab-imdevimab pada pasien COVID-19 dengan derajat berat dan kritis yang memiliki status seronegatif.
7. Versi ketujuh, 7 Desember 2021:
   a. rekomendasi **kuat** untuk **tidak** menggunakan (*strong recommendation against*) plasma konvalesen pada pasien COVID-19 dengan derajat tidak berat (*non-severe*); dan
   b. rekomendasi untuk **tidak menggunakan kecuali dalam konteks uji klinik** (*recommendation against, recommended only in research setting*) plasma konvalesen pada pasien COVID-19 derajat berat atau kritis.
8. Versi kedelapan, 14 Januari 2022:
   a. rekomendasi **kuat** untuk menggunakan (*strong recommendation*) baricitinib sebagai alternatif interleukin-6 (IL-6) *receptor blocker*, dikombinasikan dengan kortikosteroid, pada pasien COVID-19 derajat berat atau kritis;
   b. rekomendasi **bersyarat** untuk **tidak** menggunakan (*conditional recommendation against*) ruxolitinib dan tofacitinib pada pasien COVID-19 dengan derajat berat atau kritis;
   c. rekomendasi **bersyarat** untuk menggunakan (*conditional recommendation*) sotrovimab pada pasien COVID-19 dengan derajat tidak berat (*non-severe*) yang berisiko tinggi dirawat inap;

9. Versi kesembilan, 3 Maret 2022:
    a. rekomendasi **bersyarat** untuk menggunakan (*conditional recommendation*) molnupiravir pada pasien COVID-19 dengan derajat tidak berat (*non-severe)* yang berisiko tinggi dirawat inap (tidak termasuk wanita hamil atau menyusui dan anak-anak);
    b. *update:* rekomendasi **bersyarat** untuk menggunakan (*conditional recommendation*) casirivimab-imdevimab pada pasien COVID-19:
        i. derajat tidak berat (*non-severe)* yang berisiko tinggi dirawat inap dan *viral genotyping* menunjukkan kepekaan terhadap varian SARS-CoV-2 (kecuali Omicron BA1);
        ii. derajat berat atau kritis yang memiliki status seronegatif dan *viral genotyping* menunjukkan peka terhadap varian SARS-CoV-2 (kecuali Omicron BA1).
    c. *update:* rekomendasi **bersyarat** untuk **tidak** menggunakan (*conditional recommendation against)* remdesivir pada pasien COVID-19 yang dirawat inap.
10. Versi kesepuluh, 22 April 2022:
    a. rekomendasi **kuat** untuk menggunakan (*strong recommendation*) nirmatrelvir-ritonavir pada pasien COVID-19 dengan derajat tidak berat (*non-severe*) yang berisiko tinggi dirawat inap;
    b. rekomendasi **bersyarat** untuk **tidak** menggunakan (*conditional recommendation against*) nirmatrelvir-ritonavir pada pasien COVID-19 dengan derajat tidak berat (*non-severe*) yang berisiko rendah dirawat inap;
    c. *update:* rekomendasi **bersyarat** untuk menggunakan (*conditional recommendation*) remdesivir pada pasien COVID-19 dengan derajat tidak berat (*non-severe*) yang berisiko tinggi dirawat inap.
11. Versi kesebelas, 14 Juli 2022:
    a. Rekomendasi untuk **tidak** menggunakan **kecuali**

dalam konteks uji klinik (*recommendation against, recommended only in research setting*) fluvoksamin pada pasien COVID-19;

b. rekomendasi **kuat** untuk **tidak** menggunakan (*strong recommendation against*) kolkisin pada pasien COVID-19 derajat tidak berat (*non-severe*).

Tabel 1. Rekomendasi Terapi Berdasarkan WHO *Therapeutics and* COVID-19: *Living Guideline*[5]

Obat/ Rekomendasi	**Dosis dan Keterangan**
Kortikosteroid sistemik (pertama kali dipublikasikan pada versi pertama, **2 September 2020)** Untuk COVID-19 derajat berat atau kritis: rekomendasi **kuat** untuk digunakan (*strong recommendation*). Untuk COVID-19 derajat *non-severe*: rekomendasi **bersyarat** untuk **tidak** digunakan (*conditional recommendation against*).	**Dosis:** 1. Dapat diberikan secara oral dan intravena. Pada pasien dengan gangguan usus, dapat diberikan secara intravena. 2. Deksametason: 6 mg sehari selama hingga 10 hari, total durasi regimen pada 7 uji klinik bervariasi antara 5-14 hari, dan pengobatan secara umum dihentikan saat pasien keluar dari rumah sakit (durasi pengobatan dapat kurang dari durasi yang tercantum pada protokol). 3. Formula deksametason sekali sehari dapat meningkatkan kepatuhan pasien. Dosis 6 mg deksametason setara (terkait efek glukokorkoid) dengan 150 mg hidrokortison (yaitu, 50 mg setiap 8 jam), 40 mg prednison, atau 32 mg metilprednisolon (8 mg setiap 6 jam atau 16 mg setiap 12 jam). 4. Waktu: diberikan pada pasien COVID-19 derajat berat atau kritis (dalam waktu 7 hari sejak timbulnya gejala) dan tidak memberikan kortikosteroid untuk mengobati pasien COVID-19 derajat tidak berat (bahkan setelah 7 hari timbulnya gejala).
	Keterangan: 1. Direkomendasikan penggunaan kortikosteroid sistemik. 2. Manfaat dan kerugian:

Obat/ Rekomendasi	Dosis dan Keterangan
	a. Anggota GDG yang memilih rekomendasi bersyarat (*conditional recommendation*) berpendapat bahwa berdasarkan laporan uji klinik terkait penggunaan kortikosteroid sistemik untuk pengobatan COVID-19, terdapat keterbatasan informasi mengenai potensi bahaya. Berdasarkan data pembuktian tidak langsung terkait potensi efek berbahaya kortikosteroid sistemik dari data studi pada sepsis, *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), dan *Community-Acquired Pneumonia* (CAP), mendukung saran bahwa kortikosteroid tidak terkait dengan peningkatan risiko efek samping, melebihi kemungkinan peningkatan kejadian hiperglikemia (bukti kepastian sedang/ *moderate certainty evidence*); perkiraan efek absolut 46 lebih banyak tiap 1.000 pasien, 95%CI=23 lebih hingga 72 lebih) dan hipernatremia (bukti kepastian sedang/ *moderate certainty evidence*); 26 lebih tiap 1.000 pasien, 95%CI: 13 lebih hingga 41 lebih. Mengingat perkiraan efek kortikosteroid sistemik terkait mortalitas, sebagian besar pasien tidak akan menolak intervensi ini untuk menghindari efek samping yang diyakini kurang penting bagi sebagian besar pasien dibandingkan risiko kematian. b. Potensi efek samping tambahan dan kontraindikasi terhadap terapi kortikosteroid sistemik dapat bervariasi secara geografis terkait flora mikrobiologis endemik. c. Dokter harus berhati-hati dalam penggunaan kortikosteroid pada pasien dengan diabetes atau gangguan imunitas (*immunocompromise*). d. GDG memberikan rekomendasi berdasarkan bukti kepastian sedang (*moderate certainty evidence*) dari penurunan kematian pada hari

Obat/ Rekomendasi	Dosis dan Keterangan
	ke-28 sebesar 8,7% pada pasien COVID-19 derajat kritis dan 6,7% pada derajat berat. Perkiraan risiko *baseline* kematian diperbarui berdasarkan uji klinik WHO SOLIDARITY yang dianggap mewakili sumber prognosis terbaik di seluruh negara yang menghadapi pandemi COVID-19. Hasil studi menunjukkan pengurangan secara keseluruhan sebesar 3,3% kematian pada hari ke-28 pasien COVID-19 derajat berat atau kritis. 3. Untuk pasien dengan derajat tidak berat (tidak adanya kriteria infeksi berat atau kritis), tidak disarankan untuk menggunakan kortikosteroid (*conditional recommendation against*). Dengan pertimbangan manfaat dan risiko, GDG menyusun rekomendasi berdasarkan bukti kepastian rendah (*low certainty evidence*) yang menunjukkan potensi peningkatan kematian sebesar 3,9% dalam 28 hari pada pasien COVID-19 derajat tidak berat. Kepastian data dukung untuk subkelompok spesifik ini diturunkan karena ketidaktepatan yang serius (*serious imprecision*), yaitu pembuktian tidak memungkinkan untuk mengesampingkan penurunan angka mortalitas dan risiko bias karena kurangnya *blinding*. 4. Catatan: WHO merekomendasikan terapi kortikosteroid antenatal untuk wanita hamil dengan risiko kelahiran prematur dari usia kehamilan 24-34 minggu ketika tidak ada bukti klinis infeksi pada ibu, dan tersedia perawatan yang memadai untuk persalinan dan bayi baru lahir. Namun, jika wanita hamil tersebut mengalami COVID-19 derajat ringan atau sedang, manfaat klinis kortikosteroid antenatal kemungkinan lebih besar daripada risiko potensi bahaya pada ibu. Dalam situasi ini, keseimbangan

Obat/ Rekomendasi	Dosis dan Keterangan
	manfaat dan risiko bagi wanita hamil dan bayi prematur harus didiskusikan dengan wanita tersebut untuk memastikan keputusan yang tepat, mengingat penilaian dapat bervariasi tergantung pada kondisi klinis pasien, keinginan dan keputusan keluarga, serta pelayanan kesehatan yang tersedia.
Remdesivir (pertama kali dipublikasikan pada versi kedua**, 20 November 2020**, diperbarui pada versi kesepuluh 22 April 2022) Rekomendasi **bersyarat** untuk **tidak** digunakan (*conditional recommendation against*).	**Keterangan:** 1. Pemberian remdesivir direkomendasikan bersyarat untuk digunakan pada pasien COVID-19 dengan derajat tidak berat (*non-severe*) yang berisiko tinggi dirawat inap: sebagai tambahan terapi standar. **2. Manfaat dan kerugian:** a. Kurangnya data (*low certainty evidence*) yang mendukung bahwa remdesivir meningkatkan luaran perbaikan kondisi pasien, seperti penurunan kematian, kebutuhan ventilasi mekanis, waktu perbaikan klinis, dan lain-lain. Namun, data dukung tersebut, terutama terkait kematian, tidak membuktikan bahwa remdesivir tidak efektif. b. Tidak ada data peningkatan risiko Kejadian Tidak Diinginkan (KTD) serius pada uji klinik. Namun, diperlukan farmakovigilans lebih lanjut karena pada umumnya (bahkan pada *Randomized Clinical Trial* (RCT) dengan skala besar) KTD serius tidak dilaporkan dan kejadian langka dapat terlewatkan, c. Hasil analisis subkelompok menunjukkan bahwa remdesivir dapat meningkatkan mortalitas pada derajat kritis dan menurunkan kematian pada derajat tidak berat dan berat. GDG menilai kredibilitas keseluruhan efek subkelompok ini yang dievaluasi menggunakan *tool* ICEMAN, dan memutuskan bahwa hasil tersebut tidak cukup untuk memberikan

Obat/ Rekomendasi	Dosis dan Keterangan
	rekomendasi subkelompok.
Lopinavir/ ritonavir (pertama kali dipublikasikan pada versi ketiga, **17 Desember 2021**) Rekomendasi **kuat** untuk **tidak** digunakan (*strong recommendation against*).	1. Lopinavir/ritonavir tidak direkomendasikan untuk pengobatan COVID-19 dan berlaku untuk semua derajat keparahan dan durasi gejala. 2. Manfaat dan kerugian: a. Kurangnya data dukung lopinavir/ritonavir terkait peningkatan luaran yang berpengaruh pada pasien, seperti penurunan kematian, kebutuhan ventilasi mekanis, waktu perbaikan klinis, dan lain-lain. Terkait kematian dan kebutuhan ventilasi mekanis, didasarkan pada bukti kepastian sedang (*moderate certainty evidence*), untuk luaran lainnya didasarkan pada bukti kepastian rendah atau sangat rendah (*low or very low certainty evidence*). b. Berdasarkan data dukung tidak langsung dari penggunaannya pada pasien *Human Immunodeficiency Virus* (HIV), lopinavir/ ritonavir dapat meningkatkan risiko diare, mual dan muntah (*low certainty evidence*). c. Ada bukti kepastian yang rendah bahwa lopinavir/ritonavir dapat meningkatkan risiko diare, mual dan muntah, sebuah temuan yang konsisten dengan bukti tidak langsung yang mengevaluasi penggunaannya pada pasien dengan HIV. Diare dan muntah dapat meningkatkan risiko hipovolemia, hipotensi dan cedera ginjal akut, terutama pada daerah dengan fasilitas kesehatan terbatas. Ada efek yang tidak pasti pada *clearance* virus dan cedera ginjal akut d. Analisis subkelompok menunjukkan tidak ada perubahan efek berdasarkan derajat keparahan penyakit (kritis vs parah/tidak parah, atau tidak parah vs kritis/berat) atau usia (<70 tahun vs >70 tahun). Karena tidak ada bukti efek subkelompok statis, tidak

Obat/ Rekomendasi	Dosis dan Keterangan
	dilakukan evaluasi menggunakan *tool* ICEMAN.
Hidroksiklorokuin (pertama kali dipublikasikan pada pada versi ketiga, **17 Desember 2021**) Rekomendasi **kuat** untuk **tidak** digunakan (*strong recommendation against*).	**Keterangan:** 1. Hidroksiklorokuin tidak direkomendasikan untuk pengobatan COVID-19 berlaku untuk semua derajat keparahan dan durasi gejala. 2. Manfaat dan kerugian: a. Hidroksiklorokuin tidak menurunkan angka kematian atau ventilasi mekanis dan lama waktu rawat inap di rumah sakit. b. Data tidak mengesampingkan potensi hidroksiklorokuin terhadap kecilnya peningkatan risiko kematian dan ventilasi mekanis. Efek terhadap luaran lainnya masih belum pasti, seperti lama gejala, rawat inap di rumah sakit, dan lama penggunaan ventilator mekanis. c. Hidroksiklorokuin dapat meningkatkan risiko diare dan mual/muntah, hal ini konsisten dengan penggunaannya untuk kondisi lain. Diare dan muntah dapat meningkatkan risiko hipovolaemia, hipotensi, dan cedera ginjal akut, terutama ketika keterbatasan pelayanan kesehatan. d. Masih belum dapat dipastikan peran dan sejauh mana hidroksiklorokuin meningkatkan risiko toksisitas jantung, termasuk aritmia yang mengancam jiwa. e. Analisis subkelompok menunjukkan tidak ada perubahan efek berdasarkan derajat keparahan penyakit (kritis vs berat/tidak berat, atau tidak berat vs kritis/berat) atau usia (<70 tahun vs usia >70 tahun). Dosis kumulatif dan prediksi kadar serum hari ke-3 tidak mengubah efek luaran. Oleh karena itu, diasumsikan efek yang sama pada semua subkelompok.

Obat/ Rekomendasi	Dosis dan Keterangan
	Data dukung yang membandingkan penggunaan hidroksiklorokuin bersama dengan azitromisin vs hidroksiklorokuin tunggal menunjukkan bahwa tidak ada bukti bahwa penambahan azitromisin mengubah luaran efek hidroksiklorokuin (*very low certainty*).
Ivermektin (pertama kali dipublikasikan pada versi keempat, **31 Maret 2021**) Rekomendasi untuk **tidak** menggunakan **kecuali dalam konteks uji klinis**. (*recommendation against, recommended only in research setting*)	**Keterangan:** 1. Ivermektin tidak direkomendasikan untuk pasien COVID-19, kecuali dalam konteks uji klinik. Rekomendasi ini berlaku untuk semua derajat keparahan. 2. Data RCT yang tersedia jauh lebih sedikit dibandingkan dengan obat lain yang dievaluasi pada *WHO Therapeutics and COVID-19; living guidelines*. Data ivermektin yang ada memiliki tingkat ketidakpastian yang tinggi dan melibatkan sedikit pasien. 3. Manfaat dan kerugian: a. Data dukung tidak memadai (*low certainty of evidence*) untuk: 1) pembuktian efek ivermektin pada kematian, ventilasi mekanis, perawatan di rumah sakit, durasi rawat inap, dan *clearance* virus; 2) sedikit atau tidak berpengaruh terhadap waktu perbaikan klinis; dan 3) ivermectin dapat meningkatkan risiko KTD serius yang menyebabkan penghentian obat. b. Hasil analisis subkelompok menunjukkan tidak ada perubahan efek berdasarkan dosis. Tidak dapat dilakukan penilaian subkelompok berdasarkan usia pasien atau tingkat keparahan penyakit karena data uji klinik yang tidak memadai. Oleh karena itu, diasumsikan efek yang sama pada semua subkelompok. Rekomendasi ini berlaku untuk pasien pada semua tingkat keparahan penyakit dan durasi gejala.

Obat/ Rekomendasi	Dosis dan Keterangan
Penghambat reseptor IL-6, yaitu tosilizumab atau sarilumab (dipublikasikan ada versi kelima, **6 Juli 2021**) Rekomendasi **kuat** untuk digunakan (*strong recommendation*).	**Dosis:** Tosilizumab: 8 mg/kgBB aktual hingga 800 mg. Sarilumab: 400 mg Diberikan sebagai dosis tunggal intravena, lebih dari 1 jam. Dosis kedua dapat diberikan 12-48 jam setelah dosis pertama (bervariasi pada uji klinik sesuai kebijaksanaan dokter, jika respons klinis dirasakan tidak memadai). Pemberian penghambat reseptor IL-6 harus diawali dengan pemberian kortikosteroid sistemik. Durasi kortikosteroid sistemik umumnya hingga 10 hari, dan bervariasi antara 5-14 hari.
	Keterangan: 1. Direkomendasikan untuk pasien COVID-19 derajat berat atau kritis dan kombinasi dengan kortikosteroid. 2. Manfaat dan kerugian penghambat reseptor IL-6: a. *High certainty evidence*, menunjukkan bahwa obat ini dapat menurunkan kematian dan kebutuhan ventilasi mekanik. b. *Low certainty evidence*, menunjukkan bahwa obat ini: 1) Menurunkan durasi ventilasi mekanik dan rawat inap. 2) Memiliki risiko infeksi bakteri yang sama dengan terapi standar yang terkait dengan penggunaan kombinasi imunosupresan dan penghambat reseptor IL-6. Data dukung yang ada kurang mewakili risiko pengobatan dengan penghambat reseptor IL-6, mengingat sebagian besar tindak lanjut uji klinik hanya dilakukan dalam jangka pendek dan isu keakuratan data efek samping, seperti infeksi bakteri atau jamur. Sebagai informasi, uji klinik penghambat reseptor IL-6 sebagian besar dilakukan di negara dengan penghasilan tinggi dengan

Obat/ Rekomendasi	Dosis dan Keterangan
	risiko komplikasi terhadap infeksi tertentu lebih rendah dari negara lain, sehingga tidak jelas apakah data efek samping dapat digeneralisasi. Tidak ada data terkait risiko bahaya pemberian dosis tunggal atau 2 dosis. 3) Analisis subkelompok menunjukkan bahwa tidak ada perubahan efek terkait obat penghambat reseptor IL-6 (sarilumab atau tosilizumab) atau derajatkeparahan penyakit (kritis vs berat) dan, oleh karena itu, rekomendasi ini beraku untuk semua pasien COVID-19 dewasa derajat berat atau kritis. 4) Tidak ada data subkelompok yang memadai terkait peningkatan penanda inflamasi atau usia. 5) Analisis subkelompok yang mengevaluasi penggunaan *baseline* steroid menunjukkan bahwa penghambat reseptor IL-6 memberikan manfaat yang lebih besar pada pasien yang diberikan steroid dibandingkan tidak steroid (p=0,026). Hal ini menunjukkan bahwa penggunaan steroid dapat meningkatkan manfaat efek penghambat reseptor IL-6. 6) Belum ada data terkait risiko KTD serius.
Inhibitor Janus kinase (JAK) Baricitinib (dipublikasikan pada versi kedelapan, 14 Januari 2022) Rekomendasi **kuat** untuk digunakan	**Dosis:** 1. Dosis yang dianjurkan adalah 4 mg per hari secara oral pada orang dewasa dengan eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m^2 2. Diberikan selama total 14 hari selama rawat inap atau selesai rawat inap, mana yang lebih dulu. Durasi optimal pengobatan belum diketahui dan usulan durasi sudah sesuai dengan uji klinik yang membuktitkan khasiat baricitinib. 3. Penyesuaian rejimen dosis:

Obat/ Rekomendasi	Dosis dan Keterangan
(*strong recommendation*).	a. Pasien dengan leukopenia, gangguan ginjal, atau gangguan hati (catatan: parameter tersebut harus dipantau selama pemberian obat); b. Pasien yang menggunakan *strong organic anion transporter* 3 (OAT3) *inhibitors* (misalnya probenesid), terdapat interaksi obat yang memerlukan penurunan dosis. 4. Waktu: sama halnya dengan penghambat reseptor IL-6, pemberian baricitinib harus dimulai bersamaan dengan kortikosteroid sistemik pada waktu tertentu selama rawat inap atau pada perjalanan penyakit tidak diketahui. **Keterangan:** 1. Pada pasien COVID-19 derajat berat atau kritis, diberikan kortikosteroid dan baricitinib. 2. Baricitinib tidak dapat diberikan bersamaan dengan penghambat reseptor IL-6 (tocilizumab atau sarilumab) dan harus pertimbangkan sebagai alternatif pilihan (baricitinib atau penghambat reseptor IL-6) sesuai ketersediaan, faktor klinis dan kontekstual. 3. Hasil uji klinik pada pasien dengan penyakit berat atau kritis menunjukkan bahwa baricitinib dapat menurunkan: mortalitas, kebutuhan ventilator mekanik, durasi ventilator mekanik, dan durasi rawat inap serta waktu stabilitas klinis. Hal ini memberikan sedikit atau tidak ada peningkatan efek samping yang serius. 4. Analisis subkelompok dilakukan terhadap kelas obat inhibitor JAK dan tidak ada bukti efek subkelompok pada risiko relatif pada pasien yang lebih muda (<70 tahun) dibandingkan dengan pasien yang lebih tua; dengan derajat COVID-19 kritis dan berat; pasien yang menerima dan tidak menerima kortikosteroid sebagai *baseline*; dan

Obat/ Rekomendasi	Dosis dan Keterangan
	pada pasien yang menerima dan tidak menerima remdesivir sebagai *baseline.* 5. Kepastian bukti dinilai sebagai: *moderate* untuk menurunkan mortalitas, *high* untuk penurunan lama rawat inap, *moderate* untuk penurunan durasi ventilator mekanik, *low* untuk kebutuhan ventilator mekanik dan tidak terdapat peningkatan KTDS. 6. GDG secara khusus mencatat bahwa risiko infeksi serius oleh bakteri dan jamur dapat sangat bervariasi di dunia sesuai dengan latar belakang prevalensi infeksi misal tuberkulosis. Hal ini belum terbukti karena keterbatasan data uji klinik dan mungkin tidak terlalu penting mengingat untuk pengobatan COVID-19 baricitinib digunakan dalam jangka pendek. 7. Pemberian rekomendasi tidak mempertimbangkan keefektifan biaya. Sulitnya akses terhadap obat memerlukan pertimbangan prioritas dalam penggunaan obat misal mendahulukan pasien kritis, pasien dengan perburukan penyakit, atau dengan tidak menggunakan baricitinib pada pasien yang akan memperoleh manfaat lebih kecil misal pasien yang mengalami *multi-organ failure* 8. Belum ada uji klinik yang dilakukan pada anak-anak, ibu hamil dan menyusui.
Ruxolitinib dan tofacitinib (dipublikasikan pada versi kedelapan, 14 Januari 2022)	**Dosis berdasarkan pemberian pada uji klinik**: 1. Tofacitinib 10 mg diberikan dua kali sehari sampai 14 hari atau sampai selesai rawat inap.[18] 2. Ruxolitinib 5 mg diberikan dua kali sehari, dengan terapi standar, selama 14 hari[19,20] dengan kemungkinan perpanjangan pengobatan hingga 28 hari.[20]

Obat/ Rekomendasi	Dosis dan Keterangan
Rekomendasi **bersyarat** untuk **tidak** digunakan (*conditional recommendation against*).	**Keterangan:** 1. Pertimbangan penggunaan obat ini hanya jika tidak tersedia baricitinib atau penghambat reseptor IL-6 (tocilizumab atau sarilumab). 2. GDG menekankan perlunya lebih banyak data hasil uji klinik untuk memberikan rekomendasi yang lebih baik. 3. Rute, dosis dan durasi: mengacu pada tabel karakteristik uji (ruxolitinib dan tofacitinib) sebagai panduan pemberian obat ini, jika tidak ada informasi lain yang tersedia. *4.* Waktu: Ruxolitinib atau tofacitinib (seperti penghambat reseptor IL-6 lainnya) harus dimulai dengan kortikosteroid sistemik; dalam waktu tertentu selama rawat inap atau perjalanan penyakit tidak ditentukan. *5.* Data hasil uji klinik pada pasien COVID-19 parah atau kritis yang diberikan roxulitinib vs pengobatan standar dan tofacitinib vs pengobatan standar, belum dapat membuktikan bahwa ruxolitinib and tofacitinib memiliki efek pada mortalitas, kebutuhan dan durasi ventilator mekanis, lama rawat inap, waktu kestabilan gejala klinis. Tofacinib dapat meningkatkan efek samping yang menyebabkan penghentian penggunaan obat. *6.* Belum ada uji klinik yang dilakukan pada anak-anak, ibu hamil dan menyusui.
Sotrovimab (dipublikasikan pada versi kedelapan, **14 Januari 2022**) Rekomendasi **bersyarat** (*conditional*	**Dosis** 1. Dosis yang direkomendasikan untuk sotrovimab adalah satu infus intravena tunggal 500 mg selama 30 menit, diberikan sesegera mungkin setelah terkonfirmasi COVID-19 dan dalam waktu 10 hari sejak timbulnya gejala. 2. Sotrovimab tersedia sebagai larutan pekat, dan harus diencerkan sebelum pemberian.

Obat/ Rekomendasi	Dosis dan Keterangan
recommendation) untuk digunakan.	3. Pasien harus dipantau secara klinis selama pemberian infus, dan diobservasi setidaknya 1 jam setelah infus selesai. **Keterangan** 1. Penggunaan sotrovimab direkomendasikan bersyarat bagi pasien COVID-19 *non-severe* yang berisiko tinggi dirawat inap. 2. Tambahan data praklinis menunjukkan penurunan aktivitas penetralan sotrovimab terhadap varian Omicron BA2. 3. Dengan tidak adanya alat yang kredibel untuk memprediksi risiko rawat inap pada pasien COVID-19, maka karakteristik risiko tertinggi termasuk pasien yang tidak divaksinasi, lanjut usia, atau pasien dengan defisiensi imun dan/atau penyakit kronis (misalnya diabetes). 4. Casirivimab-imdevimab direkomendasikan bersyarat dan merupakan alternatif dari sotrovimab; kedua obat tersebut tidak boleh diberikan bersamaan. Pilihan antibodi monoklonal yang akan digunakan tergantung pada ketersediaan, faktor klinis dan kontekstual, termasuk informasi tentang efektivitas pada varian yang berbeda. 5. Berdasarkan data yang ada saat ini, sotrovimab belum terbukti bermanfaat bagi pasien COVID-19 seronegatif dengan derajat berat atau kritis. Hal ini bermakna bahwa diperlukan pertimbangan klinis yang cermat untuk penggunaan sotrovimab jika casirivimab-imdevimab tidak tersedia. Terkait hal tersebut, data uji klinik baru sotrovimab diterbitkan setelah GDG memberikan rekomendasi, dan akan dipertimbangkan bersama dengan publikasi data baru untuk penyusunan rekomendasi selanjutnya.

Obat/ Rekomendasi	Dosis dan Keterangan
	Manfaat dan Kerugian Pada pasien COVID-19 *non-severe*, sotrovimab menurunkan risiko rawat inap, dengan sedikit atau tanpa dampak pada reaksi terkait infus, tanpa adanya data waktu perbaikan klinis. Sotrovimab sedikit atau tidak berdampak pada mortalitas dan ventilasi mekanis. Analisis subkelompok yang direncanakan tidak dapat dilakukan karena peneliti tidak melaporkan data subkelompok kepada publik.
Plasma Konvalesen (pertama kali dipublikasikan pada pada versi ketujuh, **7 Desember 2021**) Rekomendasi **kuat** untuk **tidak** digunakan (*strong recommendation against*) pada pasien COVID-19 *non-severe*. Rekomendasi untuk **tidak** digunakan **kecuali dalam konteks uji klinik** (*recommendation against, recommended only in research setting*) pada	GDG membuat rekomendasi kuat untuk tidak menggunakan plasma konvalesen dalam pengobatan pasien COVID-19 *non-severe* dan rekomendasi untuk tidak menggunakan plasma konvalesen pada pasien COVID-19 derajat berat atau kritis di luar konteks uji klinik.

Obat/ Rekomendasi	Dosis dan Keterangan
pasien COVID-19 berat atau kritis.	
Casirivimab-imdevimab (pertama kali dipublikasikan pada versi keenam, **24 September 2021,** diperbarui pada versi kesembilan, **3 Maret 2022**) Rekomendasi **bersyarat** untuk digunakan (*conditional recommendation*).	**Dosis pada COVID-19 *non-severe*:** 1. Dosis total kombinasi antibodi monoklonal intravena berbeda dengan uji klinik *non-severe* yaitu mulai dari dosis total 1200 mg-8000 mg (600 mg-4000 mg masing-masing antibodi), menunjukkan khasiat pada semua dosis termasuk dosis terendah yaitu total dosis 1200 mg (600 mg masing-masing antibodi). 2. Terkait keterbatasan akses dan pertimbangan sumber daya, sistem kesehatan akan menghadapi pilihan mengenai dosis casirivimab-imdevimab serta suntikan intravena atau subkutan dapat dipertimbangkan pilihan kisaran dosis total yang memungkinkan yaitu 1200 mg – 2400 mg. **Dosis pada COVID-19 *severe* dan kritis:** 1. Pada uji klinik RECOVERY pada pasien COVID-19 derajat *severe* dan kritis, dosis total yang digunakan 8.000 mg (4.000 mg untuk setiap antibodi). 2. Terkait keterbatasan akses dan pertimbangan sumber daya, sistem kesehatan akan menghadapi pilihan mengenai dosis casirivimab-imdevimab serta suntikan intravena atau subkutan dapat dipertimbangkan pilihan kisaran dosis total yang memungkinkan yaitu 2.400 mg-8.000 mg. **Keterangan** 1. WHO memberikan rekomendasi bersyarat untuk casirivimab-imdevimab pada pasien COVID-19 *non-severe* (yang berisiko tinggi rawat inap) dan pasien COVID-19 *severe* atau kritis dengan status seronegatif, serta *viral genotyping* menunjukkan varian SARS-CoV-2 yang masih peka terhadap casirivimab-imdevimab (tidak termasuk Omicron BA.1). Perubahan ini mengikuti bukti pra-klinis

Obat/ Rekomendasi	Dosis dan Keterangan
	bahwa casirivimab-imdevimab tidak memiliki efikasi terhadap varian Omicron BA1. 2. Dengan tidak adanya alat yang kredibel untuk memprediksi risiko dirawat inap pada pasien COVID-19, maka karakteristik risiko tertinggi termasuk pasien yang tidak divaksinasi, lanjut usia, atau pasien dengan defisiensi imun dan/atau penyakit kronis (misalnya diabetes). **Manfaat dan Kerugian** Pada pasien COVID-19 *non-severe*, casirivimab dan imdevimab dapat mengurangi risiko rawat inap dan durasi gejala. Casirivimab dan imdevimab tidak menyebabkan efek samping yang serius, termasuk reaksi alergi.
Molnupiravir (pertama kali dipublikasikan pada versi kesembilan**, 3 Maret 2022)** Rekomendasi **bersyarat** untuk digunakan (*conditional recommendation*).	**Dosis** 1. Dosis yang direkomendasikan untuk molnupiravir tablet adalah 800 mg setiap 12 jam setiap hari selama 5 hari, sesuai dengan rejimen pada uji klinik. 2. Pemberian harus sedini mungkin pada awal onset penyakit. Pada uji klinik, molnupiravir diberikan dalam waktu 5 hari setelah onset penyakit. **Keterangan** 1. Molnupiravir diberikan untuk pasien dewasa terkonfirmasi COVID-19 (NAAT/PCR atau *antigen-detection test*) *non-severe*, berusia >18 tahun, tidak hamil dan menyusui, dan memiliki risiko tertinggi untuk dirawat inap, dengan gejala kurang dari 5 hari, dengan pilihan alternatif pengobatan tidak tersedia atau tidak sesuai secara klinis.[21] 2. Pada pasien COVID-19 *non-severe,* molnupiravir dapat menurunkan risiko rawat inap, waktu penyembuhan gejala dan mortalitas. 3. Penggunaan molnupiravir harus disertai strategi mitigasi, misal dengan menghindari penggunaan

Obat/ Rekomendasi	Dosis dan Keterangan
	obat pada orang dewasa usia lebih muda, program farmakovigilans aktif, dan memantau polimerase virus dan *spike sequences*. 4. Mungkin lebih disukai jika tersedia alternatif pengobatan yang efektif dengan profil keamanan berbeda dan telah direkomendasikan oleh WHO, seperti penetralisasi antibodi monoklonal misalnya sotrovimab, atau antivirus yang saat ini masih dalam penilaian WHO.
Nirmatrelvir/ ritonavir (pertama kali dipublikasikan pada versi kesepuluh**, 22 April 2022)** Rekomendasi **kuat** untuk digunakan (*strong recommendation*) pada pasien COVID-19 dengan derajat tidak berat (*non-severe*) yang berisiko tinggi dirawat inap. Rekomendasi **bersyarat** untuk **tidak** digunakan (*conditional recommendation against*) pada pasien COVID-19	**Dosis:** 1. Dosis yang direkomendasikan untuk nirmatrelvir-ritonavir adalah 300 mg (dua tablet 150 mg) nirmatrelvir dan 1 tablet 100 mg ritonavir setiap 12 jam setiap hari selama 5 hari. 2. Pada insufisiensi ginjal (GFR 30–59 mL/menit), dosis dikurangi menjadi 150 mg nirmatrelvir dan 100 mg ritonavir setiap 12 setiap hari selama 5 hari. **Keterangan:** 1. GDG menyimpulkan bahwa nirmatrelvir-ritonavir merupakan pilihan superior karena memiliki kemanjuran yang lebih tinggi dalam mencegah dirawat inap daripada alternatifnya, memiliki lebih aman daripada molnupiravir, dan lebih mudah dibandingkan remdesivir dan antibodi intravena. 2. Rekomendasi ini tidak berlaku untuk wanita hamil, anak-anak, atau individu yang memiliki kemungkinan mengalami interaksi obat yang merugikan. 3. Nirmatrelvir-ritonavir harus diberikan sesegera mungkin setelah timbulnya gejala, idealnya dalam 5 hari. 4. Sebelum merekomendasikan penggunaan nirmatrelvir-ritonavir, dokter perlu mempertimbangkan adanya interaksi obat. Dalam hal ini, dokter dapat menggunakan *The Liverpool*

Obat/ Rekomendasi	Dosis dan Keterangan
dengan derajat tidak berat (*non-severe*) yang berisiko rendah dirawat inap.	*COVID-19 Drug Interaction Checker*. **Manfaat dan kerugian:** Pada pasien COVID-19 *non-severe*, nirmatrelvir-ritonavir mengurangi rawat inap di rumah sakit (tingkat bukti sedang), sedikit atau tidak berdampak pada mortalitas (tingkat bukti rendah). Tidak ada data untuk efek terhadap lamanya resolusi gejala atau kebutuhan ventilasi mekanis. Obat ini tidak meningkatkan efek samping yang menyebabkan penghentian obat (level bukti tinggi), meskipun diare dan disgeusia (kehilangan rasa) lebih sering terjadi dengan nirmatrelvir-ritonavir dibandingkan plasebo. Belum ada informasi terkait munculnya resistansi obat dan diperlukan lebih banyak data untuk menginformasikan hal tersebut.
Fluvoksamin (pertama kali dipublikasikan pada versi kesebelas, 14 Juli 2022) Rekomendasi untuk **tidak** menggunakan **kecuali dalam konteks uji klinik** (*recommendation against, recommended only in research setting*) pada pasien COVID-19.	GDG membuat rekomendasi untuk tidak menggunakan fluvoksamin dalam pengobatan pasien COVID-19 dan rekomendasi untuk tidak menggunakan fluvoksamin pada pasien COVID-19 di luar konteks uji klinik. **Manfaat dan kerugian:** Pada pasien COVID-19 derajat ringan hingga sedang, fluvoksamin sedikit atau tidak berpengaruh sama sekali pada kematian serta dapat memberikan sedikit atau tidak sama sekali berefek pada pasien rawat inap dan membutuhkan oksigen mekanis tambahan, tanpa adanya data yang dilaporkan dari waktu yang dibutuhkan untuk hilangnya gejala dan kejadian tidak diinginkan yang mengarah pada penghentian pemberian obat. GDG menyimpulkan bahwa perbandingan antara manfaat dan potensi kerugian yang muncul tidak mendukung pengobatan menggunakan fluvoksamin.

Obat/ Rekomendasi	Dosis dan Keterangan
	Analisis subkelompok yang dilakukan terhadap fluvoksamin dengan perawatan standar untuk usia dan onset munculnya gejala tidak dapat menunjukkan adanya perbedaan. Analisis terhadap pasien COVID-19 derajat berat tidak dapat dilakukan mengingat studi hanya melibatkan pasien COVID-19 derajat tidak berat (*non-severe*).
Kolkisin (pertama kali dipublikasikan pada versi kesebelas, 14 Juli 2022) Rekomendasi **kuat** untuk **tidak** digunakan (*strong recommendation against*) pada pasien COVID-19 dengan derajat tidak berat (*non-severe*).	GDG membuat rekomendasi kuat untuk tidak menggunakan kolkisin pada pasien COVID-19 dengan derajat tidak berat (*non-severe*). **Manfaat dan kerugian:** Berdasarkan studi pada pasien COVID-19 derajat tidak berat, kolkisin memberikan sedikit atau tidak berdampak pada kematian dan kebutuhan oksigen tambahan, memberikan sedikit atau tidak berdampak sama sekali terhadap kebutuhan rawat inap, dan dapat meningkatkan kejadian tidak diinginkan yang mengakibatkan penghentian pemberian obat. GDG membahas risiko interaksi obat dan *narrow therapeutic window* kolkisin, terutama pada pasien yang mengidap atau berisiko gagal hati dan ginjal. Kolkisin bisa menimbulkan toksisitas yang parah hingga fatal. Analisis subkelompok yang dilakukan terhadap uvoxaminkolkisin dengan perawatan standar tidak menunjukkan perbedaan pada tingkat keparahan penyakit dan usia (anak, dewasa, dan lansia) tanpa adanya data onset penyakit.

C. WHO *SOLIDARITY PLUS TRIAL*

Pada 11 Agustus 2021, WHO mengumumkan bahwa sedang dilakukan WHO *Solidarity PLUS Trial* dengan menggunakan 3 obat uji sebagai pengobatan tambahan pada terapi standar untuk penanganan COVID-19 yang dirawat

inap.[1] Ketiga obat uji yang digunakan dalam studi tersebut merupakan obat *existing* dan *repurposing* untuk penanganan COVID-19, yaitu artesunat, imatinib, dan infliksimab.[1] Pemilihan obat tersebut dilakukan oleh *WHO independent expert panel* karena memiliki potensi dalam menurunkan risiko kematian pada pasien COVID-19 di rumah sakit.[1]

WHO *Solidarity PLUS Trial* merupakan penelitian kolaborasi global antara negara anggota WHO dengan melibatkan ribuan peneliti dari 600 rumah sakit di 52 negara, termasuk Indonesia.[14] Studi tersebut dilakukan pada pasien COVID-19 dewasa dengan derajat sedang-berat yang dirawat inap dan mendapatkan terapi standar.[2] Pasien secara acak akan mendapatkan terapi standar saja atau kombinasi obat uji dan terapi standar.[2] Dosis obat uji yang diberikan sebagai berikut:

1. Infliksimab: 5 mg/kgBB/dosis (sekali sehari) infus intravena tunggal selama 2 jam. Dosis tersebut merupakan dosis standar yang diberikan untuk pengobatan psoriasis.
2. Artesunat: 2,4 mg/kgBB/dosis infus intravena pada jam ke-0, 12, dan 24, setelah itu setiap 24 jam selama 7 hari. Dosis tersebut merupakan standar yang direkomendasikan untuk pengobatan malaria berat.
3. Imatinib: 400 mg/dosis oral sekali sehari selama 14 hari. Dosis tersebut merupakan dosis pemeliharaan standar yang digunakan untuk pengobatan keganasan hematologi.[17]

Studi tersebut dimulai pada bulan Juni 2021 dan diharapkan dapat selesai pada bulan Mei 2022.[2] Publikasi hasil studi direncanakan terbit pada bulan Juli 2022.[2] Hingga saat ini, belum ada publikasi hasil studi interim dan belum ada negara yang memberikan persetujuan atau rekomendasi untuk penggunaan ketiga obat tersebut untuk pengobatan COVID-19.

Berikut adalah informasi lebih lanjut terkait obat uji pada WHO *Solidarity PLUS Trial*:

1. Infliksimab

Infliksimab merupakan penghambat TNF-α yang digunakan untuk penanganan kondisi inflamasi autoimun. Infliksimab telah memperoleh persetujuan di berbagai negara, termasuk Indonesia, untuk pengobatan berbagai kondisi inflamasi, seperti *rheumatoid arthritis* (kombinasi dengan metotreksat), *Crohn's disease*, ankilosing spondilitis, psoriatik artritis, kolitis ulseratif, dan *plaque psoriasis*. Diduga efek antiinflamasi dari obat ini dapat digunakan untuk pengobatan COVID-19. Penghambatan TNF telah menunjukkan penurunan mortalitas dan keparahan penyakit pada studi praklinik terhadap hewan model infeksi virus saluran napas dan studi retrospektif pada penderita COVID-19.[22–26] Infliksimab diduga berpotensi untuk pengobatan COVID-19 derajat berat, terutama dalam menangani kondisi badai sitokin, yaitu inflamasi yang berlebihan dan peningkatan berbagai sitokin pro-inflamasi, seperti IL-1, IL-6, TNF, dan interferon γ.[22]

Uji klinik yang menilai efikasi dan keamanan infliksimab untuk pengobatan COVID-19 masih terbatas, antara lain:

a) Studi CATALYST (uji klinik fase II adaptif, terbuka, acak, multisentra, *multiarm*, *multistage*, *parallel–group* terhadap 146 pasien berusia ≥16 tahun yang dirawat inap akibat pneumonia COVID-19 dan memiliki konsentrasi CRP ≥40 mg/L) dilakukan oleh Universitas Birmingham dan Universitas Oxford. Hasil studi menunjukkan bahwa infliksimab tidak menurunkan inflamasi melalui pengukuran konsentrasi CRP pada pasien yang dirawat inap akibat COVID-19 pneumonia.[27]

b) The *National Center of Advancing Translational Sciences* (NCATS), bagian dari NIH, bekerja sama dengan *Biomedical Advanced Research and Development Authority* (BARDA) melakukan uji klinik *Accelerating COVID-19 Therapeutic Interventions and Vaccines-1 Immune Modulators* (ACTIV-1 IM). ACTIV-1 IM adalah uji klinik fase III dengan desain acak dan berpembanding plasebo untuk menguji efikasi dan keamanan kombinasi pemberian salah satu terapi (infliksimab, *abatacept*, dan *cenicriviroc*) dengan terapi standar (remdesivir) dibandingkan dengan pemberian tunggal terapi standar. Adapun luaran yang akan diamati adalah pengaruh terapi tersebut terhadap keparahan penyakit, kecepatan penyembuhan, tingkat kematian, dan penggunaan sumber daya rumah sakit. Belum ada publikasi terhadap hasil studi tersebut.

c) Beberapa uji klinik terbatas, antara lain:
Uji klinik fase II dengan desain terbuka, *single arm* terhadap 18 pasien dewasa (≥18 tahun) dengan COVID-19 derajat berat atau kritis. Pemberian infliksimab 5 mg/kgBB secara intravena dapat memperbaiki status oksigenasi pada 16 pasien dengan median waktu perbaikan 4 hari, kesembuhan dari gagal napas pada 15 pasien, dan 14 pasien dapat dipulangkan dari rumah sakit dengan median waktu 8 hari. Pada studi tersebut, tidak ada kematian berdasarkan pemantauan hingga hari ke-28. Level rerata plasma *interferon gamma-induced protein* 10 (IP-10) mengalami penurunan tajam dari 9.183 pg/mL menjadi 483 pg/mL pada hari ke-3 dan menurun kembali menjadi 146 pg/mL pada hari ke-14. Penurunan yang bermakna juga terjadi pada IFN-γ, TNF-α, IL-27, *C-reactive protein* (CRP), dan feritin pada hari ke-3. Level IL-6 menurun secara tajam pada

pasien dengan nilai *baseline* >10 pg/mL. Dari 13 pasien yang mengalami limfopenia, 6 pasien sembuh pada hari ke-3 dan 11 pasien pada hari ke-14. Hasil tersebut menunjukkan bahwa pemberian infliksimab dapat secara cepat menghilangkan *signaling* patologi inflamasi sehingga memfasilitasi perbaikan klinis pada COVID-19 derajat berat dan kritis.[28,29] Namun demikian, studi acak diperlukan untuk menilai luaran terkait mortalitas.

2. Artesunat

Artesunat merupakan derivat artemisinin yang telah digunakan secara luas dalam pengobatan malaria dan penyakit parasit lainnya selama lebih dari 30 tahun.[14] Studi pada hewan menunjukkan bahwa artesunat tidak hanya menunjukkan aktivitas antiparasit sistemik tetapi juga dapat mengatur respon inflamasi di Sistem Saraf Pusat (SSP) dengan mengurangi pelepasan sitokin pro-inflamasi lokal pada malaria selebral.[30] Studi pada hewan lainnya menunjukkan kombinasi artesunat dengan rosuvastatin dapat menurunkan sitokin pro-inflamasi seperti TNF-α dan IL-6, serta kemokin pro-inflamasi seperti IL-8 dan MCP-1.[31]

Di Indonesia, *Artemisinin based therapy* merupakan tulang punggung pengobatan malaria sehingga penggunaannya didasarkan atas pertimbangan yang tepat dan penuh kehati-hatian untuk mencegah resistansi. Artesunate injeksi digunakan untuk pengobatan malaria berat, termasuk malaria *Plasmodium falciparum* yang resistan klorokuin dengan dosis 2,4 mg/kgBB secara intravena pada hari pertama, dilanjutkan dengan 1,2 mg/kgBB/hari selama 6 hari.[32]

Berdasarkan pemodelan, molekul artemisinin dan turunannya (artesunat, artemisid, dan artemison) berpotensi menghambat protein non-struktural SARS-CoV-2 (Nsp1), yang merupakan faktor virulensi utama

yang menekan respons imunologi *host*. Studi menunjukkan bahwa artemisinin dan turunannya mengikat Nsp1 dengan afinitas yang tinggi, membentuk ikatan hidrogen serta berinteraksi hidrofobik dengan residu utama.[33]

Studi yang menilai efikasi dan keamanan artesunat untuk pengobatan COVID-19 masih sangat terbatas, dan hanya diketahui hasil dari 1 studi prospektif di Tiongkok terhadap 43 pasien COVID-19 meneliti efikasi artesunat (jumlah subjek 25 orang) sebagai terapi tambahan pada pengobatan standar dengan lopinavir/ritonavir 500 mg dan *a-aerosolized interferon* 500×10^4 U (jumlah subjek 18 orang). Hasil studi menunjukkan bahwa pemberian artesunat 60 mg injeksi sebanyak 2 kali sehari selama 10 hari dapat mempersingkat waktu untuk perbaikan gejala, konversi hasil PCR SARS-CoV-2 menjadi negatif, perbaikan kondisi paru, dan durasi rawat inap secara signifikan. Sementara itu, efek samping tidak berbeda bermakna pada kedua kelompok. Namun, perlu dicermati bahwa desain studi tersebut menggunakan sampel yang kecil dan perlakuannya tidak acak, sehingga hasil studi artesunat perlu dibuktikan lebih lanjut dengan studi yang melibatkan jumlah sampel lebih besar dan metodologi penelitian yang baik.[34]

3. Imatinib

Imatinib merupakan penghambat tirosin kinase yang telah disetujui di berbagai negara, termasuk Indonesia, untuk digunakan untuk pengobatan kanker paru jenis *Non-Small Cell Lung Cancer* (NSCLC), leukemia.[14] Studi pada hewan menunjukkan bahwa imatinib dapat menghambat ekspresi gen ACE2 endogen sehingga menyebabkan penghambatan masuknya *viral pseudoparticles* (Vpps) ke dalam kultur sel. Pada hewan yang diberikan imatinib secara oral, terjadi penurunan ekspresi ACE2 pada jaringan, khususnya di paru dan

tubulus ginjal, tetapi tidak di parenkim organ lain seperti jantung dan usus.[35]

Penggunaan inhibitor kinase pada COVID-19 pada prinsipnya didasarkan pada kemampuan untuk menghambat virus intraseluler *host*. Virus biasanya menggunakan sejumlah kinase *host* selama invasi sehingga inhibitor kinase dianggap sebagai target potensial yang berfungsi sebagai antivirus spektrum luas. Beberapa laporan sebelumnya menunjukkan bahwa inhibitor kinase mempunyai sifat antivirus yang kuat untuk penghambat kinase pada berbagai penyakit yang disebabkan oleh virus, termasuk infeksi SARS-CoV. Pada *corona virus*, penelitian terbaru menunjukkan bahwa imatinib memblokir fusi antar sel dan antara sel dengan membran virus.[36]

Studi yang menilai efikasi dan keamanan imatinib untuk pengobatan COVID-19 masih sangat terbatas, terdapat 6 uji klinik imatinib untuk pengobatan COVID-19 dengan ringkasan sebagai berikut

a) Studi COUNTER-COVID: uji klinik acak, tersamar ganda, berpembanding plasebo yang dilakukan di 13 rumah sakit di Belanda pada tahun 2020 terhadap 400 pasien dewasa terkonfirmasi COVID-19 yang memerlukan terapi oksigen tambahan. Obat uji imatinib diberikan dengan *loading dose* 800 mg pada hari ke-0, kemudian dilanjutkan dengan dosis 400 mg pada hari 1-9. Hasil studi menunjukkan imatinib (jumlah subjek 204 orang) tidak mengurangi waktu penghentian pemberian oksigen tambahan dan ventilator mekanik pada pasien COVID-19 yang dirawat inap dibandingkan plasebo (jumlah subjek 196 orang). Walaupun jumlah kematian lebih sedikit (*adjusted hazard ratio* 0,52, 95%CI 0,26-1,05) dan durasi penggunaan ventilasi mekanik lebih pendek pada kelompok imatinib (IQR 3-13 hari vs 6-20 hari)

dibandingkan kelompok plasebo, perbedaan tersebut tidak bermakna secara statistik.[37]

b) Studi COVINIB: uji klinik fase II COVID-19 dengan desain studi acak dan terbuka, membandingkan efikasi dan keamanan imatinib, baricitinib, atau pengobatan supportif pada pasien pneumonia terkait COVID-19 di Spanyol. Imatinib dosis 400 mg sekali sehari, baricitinib 4 mg sekali sehari atau pengobatan suportif diberikan selama 7 hari dalam rangkaian pengobatan pneumonia SARS-CoV-2. Luaran primer studi adalah proporsi pasien dengan perbaikan klinis yang dinilai dari peningkatan 2 poin pada 7 kategori skala ordinal yang telah ditentukan pada hari ke-14 setelah pemberian obat. Studi ini diinfokan telah mengikutsertakan 168 subjek dan diperkirakan selesai pada bulan September 2021.[38] Namun, hingga saat ini belum ada publikasi hasil studi.
c) Studi IMPRESS COVID: uji klinik fase II dengan desain studi acak berpembanding plasebo yang meneliti pengaruh imatinib pada pasien COVID-19 dewasa derajat kritis yang menggunakan ventilasi mekanik. Imatinib 200 mg (8 mg/ml) diberikan 2 (dua) kali sehari secara intravena selama 10 hari sebagai pengobatan tambahan pada terapi standar. Luaran primer yang dinilai adalah perubahan indeks saturasi oksigen pada hari ke-10 dibandingkan nilai *baseline*. Direncanakan studi melibatkan 84 subjek, dan hingga saat ini, studi masih dalam tahap rekrutmen subjek.[39]
d) Studi INVENT COVID: uji klinik fase II di Belanda yang meneliti efek imatinib pada pasien COVID-19 derajat sedang-berat yang mengalami ARDS dan menggunakan ventilasi mekanik. Imatinib 200 mg (8 mg/ml) diberikan 2 (dua) kali sehari secara intravena sebagai pengobatan tambahan pada terapi standar selama 7 hari, atau hingga keluar ICU atau meninggal.

Luaran primer studi yaitu penurunan edema paru melalui penilaian *extravascular lung water index* (EVLWi) antara hari ke-1 dan hari ke-4 pengobatan. Saat ini, studi masih dalam tahap merekrut subjek dengan target subjek 90 orang.[40]

e) Studi oleh Universitas Alexandria dan The Science, Technology & Innovation Funding Authority, Mesir: uji klinik fase III *pilot* dengan desain studi acak terkontrol pada pasien dengan pneumonia COVID-19 derajat sedang-berat. Studi bertujuan untuk mengetahui efikasi dan keamanan imatinib dosis standar (400 mg) atau dosis rendah (200 mg) selama 21 hari sebagai pengobatan tambahan pada terapi standar.[41] Sejak studi ini didaftarkan pada clinicaltrials.gov pada bulan Juni 2020, belum ada informasi rekrutmen subjek hingga saat ini.
f) Studi oleh University of Maryland, Baltimore: uji klinik fase 3 dengan desain studi acak berpembanding plasebo bertujuan untuk menilai efikasi dan keamanan imatinib oral yang dikombinasikan dengan terapi standar pada pasien COVID-19 dewasa yang dirawat di rumah sakit. Imatinib 400 mg diberikan per oral sekali sehari selama 14 hari, kemudian dipantau selama 60 hari sejak pemberian obat. Luaran primer studi yaitu proporsi pasien dengan perbaikan klinis yang dinilai dari penurunan 2 poin pada 8 kategori skala ordinal yang telah ditentukan pada hari ke-14 setelah pemberian obat. Luaran sekunder antara lain angka kematian karena berbagai penyebab pada hari ke-28 dan ke-60. Hingga saat ini, studi telah melibatkan 204 subjek, dan diperkirakan pada Juni 2022 hasil analisis luaran primer akan diperoleh.[42,43]
g) Hingga saat ini, belum ada negara yang memberikan persetujuan atau rekomendasi untuk penggunaan imatinib untuk pengobatan COVID-19. Imatinib hanya

digunakan untuk uji klinik pada pasien COVID-19 dengan pneumonia yang memerlukan rawat inap atau membutuhkan ventilasi mekanik di Canada, Amerika Serikat, Mesir, Spanyol, India, dan Belanda.[44]

BAB III
TATA LAKSANA PENGOBATAN PASIEN COVID-19 DI INDONESIA

A. UMUM

Tata laksana pengobatan pasien COVID-19 di Indonesia yang tercantum dalam informatorium ini mengacu pada Manajemen Klinis Tata Laksana COVID-19 di Fasyankes. sebagaimana tercantum dalam Lampiran Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MENKES/243/2022.[8] Pedoman tersebut disusun oleh Kementerian Kesehatan berdasarkan rekomendasi dari 5 OP, yaitu PDPI, PERKI, PAPDI, PERDATIN, dan IDAI yang secara berkala diperbarui untuk menyesuaikan dengan perkembangan pengobatan terkini.

Pada Manajemen Klinis Tata Laksana COVID-19 di Fasyankes, terdapat penambahan 2 (dua) obat antivirus baru sebagai pilihan sesuai indikasi dan ketersediaan, yaitu molnupiravir dan kombinasi nirmatrelvir/ritonavir. Kedua obat tersebut telah digunakan di berbagai negara dan diindikasikan pada pasien dewasa yang terkonfirmasi COVID-19 dengan derajat ringan hingga sedang yang memiliki 1 (satu) faktor risiko untuk menjadi gejala berat, misalnya hipertensi, diabetes melitus, penyakit paru kronik, penyakit jantung koroner, obesitas, dll.[8] Sementara itu, Penggunaan oseltamivir dan plasma konvalesen untuk terapi tambahan dalam penanganan COVID-19 tidak lagi dicantumkan.

Pedoman tersebut juga menekankan bahwa penggunaan antibiotik hanya dapat diberikan pada kasus COVID-19 derajat berat, bila terdapat kondisi sepsis yang diduga kuat karena ko-infeksi bakteri. Hal tersebut ditujukan untuk mencegah terjadinya peningkatan *multidrug-resistant bacteria* dan telah sesuai dengan anjuran dari WHO.[5,8] Pemberian antibiotik dalam penanganan COVID-19 harus

tetap menjaga prinsip-prinsip *Antimicrobial Stewardship* sebagai berikut:

1. Upaya pengambilan bahan kultur sebelum pemberian antibiotik. Sampel disesuaikan dengan fokus infeksi dan kondisi pasien.
2. Upaya re-evaluasi kondisi klinis pasien secara ketat harus selalu dikerjakan, baik melalui evaluasi keluhan maupun evaluasi parameter penunjang, seperti parameter leukosit, hitung jenis, *C-Reactive Protein* (CRP), prokalsitonin, pencitraan, hasil kultur, dan sebagainya.
3. Segera melalukan de-eskalasi atau hentikan antibiotik jika klinis dan hasil pemeriksaan penunjang sudah membaik.
4. Pilihan dan durasi terapi antibiotik empirik, mengikuti panduan terapi pneumonia komunitas.
5. Bagi pasien yang dirawat di ruang intensif dan menggunakan bantuan ventilasi mekanik, *bundle* pencegahan *Ventilator Associated Pneumonia* (VAP)/*Hospital Acquired Pneumonia* (HAP), serta prinsip pencegahan infeksi nosokomial harus terus diperhatikan.
6. Apabila pasien terindikasi mengalami infeksi VAP/HAP, pilihan antibiotik empirik untuk VAP/HAP mengikuti pola mikrobiologi dan resistansi lokal di tiap rumah sakit.
7. Apabila pasien mengalami penyakit infeksi lain, seperti infeksi kulit dan jaringan lunak komplikata, infeksi intraabdominal komplikata dan sebagainya, upaya untuk melakukan kontrol sumber infeksi dan tata laksana yang memadai sesuai dengan panduan harus terus diupayakan dan diharapkan kecurigaan adanya infeksi COVID-19 tidak menimbulkan hambatan/ keterlambatan yang berlarut-larut.
8. Rekomendasi nasional untuk tetap melakukan evaluasi terhadap penggunaan antibiotik yang rasional di era

pandemi COVID-19 harus terus dipromosikan dan diupayakan sebagai bagian dari tata laksana terbaik bagi pasien.[5,8]

Dengan memperhatikan beberapa perubahan pada Manajemen Klinis Tata Laksana COVID-19 di Fasyankes tersebut, obat pilihan yang digunakan dalam Manajemen Klinis Tata Laksana COVID-19 di Fasyankes[8] dalam Informatorium Obat COVID-19 di Indonesia Edisi 4 dapat dilihat pada Tabel 2.

Informasi lebih lanjut terkait bukti ilmiah penggunaan obat tersebut dalam pengobatan COVID-19 dapat dilihat pada monografi sebagaimana tercantum dalam BAB IV.

Tabel 2. Tata Laksana Klinis Pasien Dewasa yang Terkonfirmasi COVID-19

TINGKAT KEPARAHAN	MANAJEMEN KLINIS TATA LAKSANA COVID-19 DI FASYANKES
Tanpa Gejala	Bila terdapat penyakit penyerta/komorbid, dianjurkan untuk tetap melanjutkan pengobatan yang rutin dikonsumsi. Apabila pasien rutin meminum terapi obat antihipertensi dengan golongan obat penghambat *Angiotensin Converting Enzym* (ACE) dan *Angiotensin Receptor Blocker* (ARB) perlu berkonsultasi ke Dokter Spesialis Penyakit Dalam atau Dokter Spesialis Jantung. 1. Vitamin C, dengan pilihan: a. tablet vitamin C *non-acidic* 500 mg/6-8 jam oral (untuk 14 hari); b. tablet hisap vitamin C 500 mg/12 jam oral (selama 30 hari); atau c. multivitamin yang mengandung vitamin C 1-2 tablet/24 jam (selama 30 hari). 2. Vitamin D: 400 IU-1.000 IU/hari (tersedia dalam bentuk tablet, kapsul, tablet *effervescent*, tablet kunyah, tablet hisap, kapsul lunak, serbuk, sirup) selama 14 hari. 3. Obat suportif, baik tradisional (fitofarmaka) maupun Obat Modern Asli Indonesia (OMAI), yang teregistrasi di BPOM dapat dipertimbangkan untuk diberikan namun dengan tetap memperhatikan perkembangan kondisi klinis pasien.

TINGKAT KEPARAHAN	MANAJEMEN KLINIS TATA LAKSANA COVID-19 DI FASYANKES
	4. Obat yang memiliki sifat antioksidan dapat diberikan.
Gejala Ringan	1. Vitamin C dengan pilihan: a. tablet vitamin C *non-acidic* 500 mg/6-8 jam oral (untuk 14 hari); b. tablet hisap vitamin C 500 mg/12 jam oral (selama 30 hari); atau c. multivitamin yang mengandung vitamin C 1-2 tablet/24 jam (selama 30 hari). 2. Vitamin D: Dosis 1.000-5.000 IU/hari (tersedia dalam bentuk tablet 1000 IU dan tablet kunyah 5000 IU) selama 14 hari. 3. Salah satu antivirus di bawah ini sesuai dengan ketersediaan obat di fasyankes masing-masing: a. favipiravir (sediaan 200 mg, oral) *loading dose* 1.600 mg/12 jam hari ke-1 dan selanjutnya 2x600 mg (hari ke 2-5); ATAU b. molnupiravir (sediaan 200 mg, oral) 800 mg/12 jam selama 5 hari; ATAU c. nirmatrelvir/ritonavir (sediaan 150 mg/100 mg dalam bentuk kombinasi, oral), nirmatrelvir 2 tablet/12 jam dan ritonavir 1 tablet/12 jam, diberikan selama 5 hari. 4. Pengobatan simtomatis, seperti parasetamol bila demam. 5. Obat suportif, baik tradisional (fitofarmaka) maupun OMAI, yang teregistrasi di BPOM dapat dipertimbangkan untuk diberikan namun dengan tetap memperhatikan perkembangan kondisi klinis pasien. 6. Pengobatan komorbid dan komplikasi yang ada.
Gejala Sedang	1. Vitamin C 200-400 mg/8 jam dalam 100 mL NaCl 0,9% diberikan dalam 1 jam secara *drips* intravena selama perawatan. 2. Vitamin D: Dosis 1.000-5.000 IU/hari (tersedia dalam bentuk tablet 1.000 IU dan tablet kunyah 5.000 IU). 3. Salah satu antivirus di bawah ini sesuai dengan ketersediaan obat di fasyankes masing-masing: a. favipiravir (sediaan 200 mg) *loading dose* 1600 mg/12 jam/oral hari ke-1 dan selanjutnya 2x 600 mg (hari ke 2-5); ATAU

TINGKAT KEPARAHAN	MANAJEMEN KLINIS TATA LAKSANA COVID-19 DI FASYANKES
	b. molnupiravir (sediaan 200 mg, oral), 800 mg/12 jam selama 5 hari; ATAU c. nirmatrelvir/ritonavir (sediaan 150 mg/100 mg dalam bentuk kombinasi, oral), nirmatrelvir 2 tablet/12 jam, ritonavir 1 tablet/12 jam, diberikan selama 5 hari; ATAU d. remdesivir 200 mg intravena drip (hari ke-1) dilanjutkan 1x 100 mg intravena drip (hari ke 2-5 atau hari ke 2-10). 4. Antikoagulan *Low Molecular Weight Heparin* (LMWH)/*Unfractionated Heparin* (UFH) berdasarkan evaluasi Dokter Penanggung Jawab Pasien (DPJP). 5. Pengobatan simtomatis (parasetamol dan lain-lain). 6. Pengobatan komorbid dan komplikasi yang ada.
Gejala Berat atau kritis	1. Vitamin C 200-400 mg/8 jam dalam 100 mL NaCl 0,9% diberikan dalam 1 jam secara drips intravena selama perawatan. 2. Vitamin B1 1 ampul/24 jam/intravena. 3. Vitamin D 1.000-5.000 IU/hari (tersedia dalam bentuk tablet 1.000 IU dan tablet kunyah 5.000 IU). 4. Bila terdapat kondisi sepsis yang diduga kuat karena ko-infeksi bakteri, pemilihan antibiotik disesuaikan dengan terapi empiris pneumonia komunitas atau dapat disesuaikan dengan kondisi klinis, fokus infeksi dan faktor risiko yang ada pada pasien. Pemeriksaan kultur darah sebaiknya dikerjakan dan pemeriksaan kultur sputum (dengan kehati-hatian khusus) patut dipertimbangkan. 5. Antivirus: Remdesivir 200 mg intravena *drip* (hari ke-1) dilanjutkan 1x100 mg intravena *drip* (hari ke 2-5 atau hari ke 2-10). Apabila remdesivir tidak tersedia, maka pemberian antivirus disesuaikan dengan ketersediaan obat di fasyankes masing-masing, seperti: a. favipiravir (sediaan 200 mg) *loading dose* 1.600 mg/12 jam/oral hari ke-1 dan selanjutnya 2x 600 mg (hari ke 2-5 dan dapat diperpanjang sampai hari ke-10); ATAU b. molnupiravir (sediaan 200 mg, oral), 800 mg per 12 jam selama 5 hari; ATAU c. nirmatrelvir/ritonavir (sediaan 150 mg/100 mg dalam bentuk kombinasi, oral), nirmatrelvir 2

TINGKAT KEPARAHAN	MANAJEMEN KLINIS TATA LAKSANA COVID-19 DI FASYANKES
	tablet/12 jam, ritonavir 1 tablet/12 jam, diberikan selama 5 hari. 6. Deksametason dengan dosis 6 mg/24 jam selama 10 hari atau kortikosteroid lain yang setara, seperti metilprednisolon 32 mg atau hidrokortison 160 mg pada kasus berat yang mendapat terapi oksigen atau kasus berat dengan ventilator. 7. Anti interleukin-6 (IL-6), misalnya tosilizumab, diberikan dengan dosis 8 mg/kgBB dosis tunggal atau dapat diberikan 1x lagi dosis tambahan apabila gejala memburuk atau tidak ada perbaikan dengan dosis yang sama. Jarak pemberian dosis pertama dan kedua minimal 12 jam. Maksimal pemberian 800 mg/dosis. 8. Pengobatan komorbid dan komplikasi penyakit penyerta/ko-insiden yang ada. 9. Apabila terjadi syok, lakukan tata laksana syok sesuai pedoman yang sudah ada, yaitu: a. Inisiasi resusitasi cairan dan pemberian vasopressor untuk mengatasi hipotensi dalam 1 jam pertama. b. Resusitasi cairan dengan bolus cepat kristaloid 250-500 mL (15-30 menit) sambil menilai respon klinis. Respon klinis dan perbaikan target perfusi (*Mean Arterial Pressure*/MAP >65 mmHg, produksi urin >0,5 ml/kg/jam, perbaikan *capillary refill time*, laju nadi, kesadaran dan kadar laktat). c. Penilaian tanda *overload* cairan setiap melakukan bolus cairan. d. Hindari penggunaan kristaloid hipotonik, gelatin, dan pati untuk resusitasi inisiasi. e. Pertimbangkan untuk menggunakan indeks dinamis terkait volume *responsiveness* dalam memandu resusitasi cairan (*passive leg rising, fluid challenges* dengan pengukuran *stroke volume* secara serial atau variasi tekanan sistolik, *pulse pressure*, ukuran vena cava inferior, atau stroke volume dalam hubungannya dengan perubahan tekanan intratorakal pada penggunaan ventilasi mekanik). f. Penggunaan *vasopressor* bersamaan atau setelah resusitasi cairan, untuk mencapai target MAP >65 mmHg dan perbaikan perfusi-Norepinefrin sebagai *first-line vasopressor*.

TINGKAT KEPARAHAN	MANAJEMEN KLINIS TATA LAKSANA COVID-19 DI FASYANKES
	g. Pada hipotensi refrakter tambahkan vasopresin (0,01-0,03 IU/menit) atau epinefrin. h. Penambahan vasopressin (0,01-0,03 IU/menit) dapat mengurangi dosis norepinefrin. i. Pada pasien COVID-19 dengan disfungsi jantung dan hipotensi persisten, tambahkan dobutamin. j. Jika memungkinkan gunakan monitor parameter dinamis hemodinamik. Baik invasif, seperti $PiCCO_2$, EV1000, *Mostcare*, maupun non-invasif, seperti ekokardiografi, iCON, dan $NICO_2$. 10. Obat suportif lainnya dapat diberikan sesuai indikasi 11. Antikoagulan LMWH/UFH berdasarkan evaluasi DPJP.

B. PERHATIAN KHUSUS PENGGUNAAN OBAT UNTUK COVID-19 DI INDONESIA

Pemberian obat pada pasien COVID-19 harus dilakukan secara rasional. Menurut WHO, "penggunaan obat secara rasional yaitu pasien memperoleh obat yang sesuai dengan kebutuhan klinis pada dosis sesuai dengan kebutuhan individu selama periode waktu tertentu dan memberikan risiko paling rendah terhadap individu tersebut dan komunitas".[45]

Pandemi yang disebabkan oleh COVID-19 telah menimbulkan kepanikan di seluruh lapisan masyarakat termasuk profesional dokter. Saat ini penelitian terkait berbagai terapi COVID-19 telah dilakukan, beberapa di antaranya bahkan telah mendapatkan EUA dari regulator. Namun demikian, masih terdapat keterbatasan terkait dengan ketersediaan bukti efektivitas dan keamanan obat tersebut spesifik untuk COVID-19.

Informatorium ini memberi penjelasan mengenai obat-obat yang sudah pernah dilaporkan efektif dalam berbagai kepustakaan dan juga yang hingga saat ini digunakan para dokter di Indonesia, namun belum bisa dipastikan bahwa semua obat uji COVID-19 ini akan efektif dan aman karena

masih terdapat berbagai kendala dalam metode penelitiannya. Informatorium ini menjelaskan indikasi, kontraindikasi, mekanisme kerja, dosis, cara penggunaan, peringatan, efek samping, dan hal-hal lain yang perlu diketahui oleh dokter yang mengobati pasien.

Untuk mengoptimalkan hasil pengobatan, maka di bawah ini disampaikan beberapa petunjuk penggunaan obat rasional dalam mengobati pasien terinfeksi COVID-19:

1. Ada banyak obat yang potensial efektif untuk mengobati infeksi COVID-19. Walaupun belum ada data hasil uji klinik komparatif, pilihlah satu regimen pengobatan yang berdasarkan literatur paling mungkin efektif, aman, tersedia, sesuai untuk individual pasien, dan terjangkau dari segi harga. Hindarkan memberikan kombinasi beberapa obat antiviral sekaligus karena keamanannya belum diketahui.
2. Perhatikan dengan baik regimen dosis, cara pemberian, lama pengobatan, interaksi obat, dan efek samping potensial terkait penggunaan obat yang dijelaskan dalam informatorium ini.
3. Hindarkan sedapat mungkin terjadinya pengobatan polifarmasi (penggunaan obat yang jenisnya terlalu banyak) karena polifarmasi akan meningkatkan frekuensi efek samping obat dan kemungkinan terjadinya interaksi obat. Bila terjadi dampak negatif akibat praktik polifarmasi ini, seringkali sulit bagi dokter untuk menentukan apakah itu berasal dari obat atau timbul karena penyakit pasien. Sulit juga menentukan obat mana yang menjadi penyebabnya.
4. Untuk mengurangi kemungkinan terjadinya pengobatan polifarmasi, sedapat mungkin dihindari cara pengobatan "satu obat untuk tiap keluhan", terutama untuk keluhan ringan yang tidak berbahaya. Pengalaman para klinisi menunjukkan bahwa pasien terinfeksi COVID-19 hampir

semuanya sembuh sendiri dan hanya memerlukan pengobatan simtomatik misalnya parasetamol.

5. Berbagai vitamin dosis tinggi dan obat yang diklaim meningkatkan sistem imun tubuh, belum terbukti efektivitas dan keamanannya, sehingga tidak perlu diberikan prioritas tinggi dalam penatalaksanaan infeksi COVID-19. Pemberian vitamin dalam dosis yang wajar disesuaikan dengan kebutuhan individual pasien.

Pemberian obat yang masih dalam tahap penelitian, penggunaan *off label* memberikan risiko lebih besar pada populasi khusus seperti wanita hamil dan menyusui, anak, usia lanjut, dan penderita penyakit kronik (misalnya diabetes dan hipertensi). Berikut adalah beberapa hal khusus yang perlu diperhatikan pada pengobatan COVID-19:

1. Pengobatan COVID-19 pada wanita hamil dan menyusui

Perubahan sistem imun dan fisiologi pada wanita hamil secara umum dapat meningkatkan risiko komplikasi infeksi virus. Peneliti saat ini masih mempelajari bagaimana COVID-19 dapat memengaruhi wanita hamil dan wanita yang baru saja hamil. Namun, hasil studi menunjukkan bahwa wanita hamil dan wanita yang baru saja hamil memiliki risiko lebih tinggi dalam mengalami gejala berat COVID-19, termasuk rawat inap, perawatan intensif, atau kebutuhan ventilasi dan/atau alat bantu pernapasan, serta risiko kematian akibat COVID-19, dibandingkan dengan wanita yang tidak hamil.[46,47] Wanita hamil yang mengalami COVID-19 juga memiliki peningkatan risiko pre-eklamsi, koagulopati, melahirkan prematur dan/atau kelahiran mati. Sedangkan studi terkait potensi transmisi vertikal intra-uterin ibu hamil ke janin menunjukkan hasil yang bervariasi.[46–54]

Berdasarkan berbagai rujukan, terapi atau pengobatan COVID-19 pada wanita hamil dan menyusui harus

dilakukan oleh tim multidisiplin yang terdiri dari spesialis paru atau penyakit dalam, spesialis kebidanan-kandungan, perinatal, neonatal dan perawatan intensif. Terapi atau pengobatan ibu hamil dan menyusui dengan COVID-19 mengikuti terapi suportif yang disarankan dengan mempertimbangkan perubahan fisiologi wanita hamil.

Khusus untuk penggunaan obat simtomatik dan obat uji COVID-19 pada wanita hamil, harus diperhatikan informasi kehati-hatian terkait masing-masing obat, misalnya:

a. ibuprofen untuk anti demam/panas tidak boleh digunakan oleh wanita hamil trimester ke-3; dan
b. obat uji favipiravir tidak boleh dipakai oleh wanita hamil atau yang diduga akan hamil karena kemungkinan efek teratogenik pada janin.[55]

Obat yang dapat digunakan dalam perawatan ibu hamil dengan COVID-19[8] dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Panduan Obat untuk Perawatan Pasien Ibu Hamil dengan COVID-19

TINGKAT KEPARAHAN	OBAT UNTUK PERAWATAN PASIEN IBU HAMIL DENGAN COVID-19
Tanpa Gejala dan Gejala Ringan	a. Diberikan vitamin C dan D sesuai dengan tata laksana pasien dewasa. b. Pada gejala ringan, pemberian antivirus tidak diberikan rutin. Jika diberikan, perlu dipertimbangkan manfaat dan risiko bagi ibu dan janin. Jika diperlukan, harus dikonsultasikan dengan dokter obstetri. c. Pengobatan simtomatis, parasetamol bila demam.
Gejala Sedang - Berat	a. Vitamin C 200-400 mg/8 jam dalam 100 mL NaCl 0,9% habis dalam 1 jam diberikan secara *drip* intravena. b. Vitamin D 5.000 IU per hari. c. Antivirus.

TINGKAT KEPARAHAN	OBAT UNTUK PERAWATAN PASIEN IBU HAMIL DENGAN COVID-19
	Remdesivir 200 mg *drip* intravena pada hari ke-1 dan dilanjutkan dengan 100 mg *drip* intravena pada hari ke 2-10. d. Antibiotika. Pemberian antibiotika pada kasus COVID-19 yang berat dan tidak menganjurkan pemberian antibiotika rutin pada kasus COVID-19 yang ringan. Prinsip penatagunaan antimikroba (*antimicrobial stewardship*) harus dilakukan. Pemberian antibiotika tetap dilakukan evaluasi sesuai rekomendasi nasional. e. Anti-inflamasi. Kortikosteroid: deksametason 6 mg/24 jam paling lama 10 hari. f. Anti-interleukin 6 (bila tersedia dan dibutuhkan) dengan dosis tunggal 8 mg/kgBB. Keputusan untuk memberikan anti-interleukin 6 diperlukan konseling manfaat dan risikonya.

Terapi lain untuk perawatan Ibu hamil dengan COVID-19:

a. Antikoagulan (LMWH/UFH) dapat diberikan segera setelah rawat inap, kecuali akan terjadi persalinan kurang dari 12 jam, maka pemberian baru dilakukan 12 jam pasca salin, dimulai dengan enoksaparin 40 mg, 2x/hari sehari subkutan atau UFH 7.500 Unit, 3x/hari subkutan dan dapat dinaikkan sesuai DPJP. Dapat diberikan 10 hari setelah pulang dari RS dan dilanjutkan 6 minggu pascasalin pada kasus berat.
b. Untuk terapi plasma konvalesen, belum ada penelitian komprehensif pada ibu hamil sehingga belum bisa direkomendasikan secara rutin pada ibu hamil. Apabila akan diberikan plasma konvalesen, keluarga perlu diberikan konseling tentang efikasi dan keamanannya.

c. Terapi lainnya, seperti: antibodi monoklonal, sel punca, atau IVIG perlu didiskusikan bersama tim multidisplin lainnya.[8]

Informasi terkait dengan keamanan obat yang dikonsumsi terhadap bayi yang sedang menyusu dari ibu yang terinfeksi COVID-19 berdasarkan kajian literatur Lactmed dapat dilihat pada Tabel 4.[8]

Tabel 4. Keamanan Obat yang Dikonsumsi terhadap Bayi yang sedang Menyusui

Obat yang Dikonsumsi Busui COVID-19	**Tinjauan**	**Rekomendasi**
Remdesivir	Diekskresi di ASI, karena penyerapan di saluran cerna	Aman
Favipiravir	Diekskresi di ASI	Memerlukan pemantauan dan kehati-hatian terhadap kemungkinan terjadinya efek samping.
Parasetamol		Aman
N-asetilsistein (NAC)	Belum ada informasi tersedia tentang penggunaan asetilsistein selama menyusui. Untuk menghindari paparan terhadap bayi, ibu menyusui disarankan mempertimbangkan memompa dan membuang ASI selama 30 jam setelah pemberian NAC.	Belum terdapat bukti ilmiah yang cukup kuat
Kortikosteroid	Deksametason	Kemungkinan aman
	Metilprednisolon	Aman
Immunomodulator	Interferon alpha	Aman
	Interferon beta	Aman
	Tosilizumab	Aman

2. Pengobatan COVID-19 pada anak

Berdasarkan data kasus COVID-19 secara global, kasus anak yang terinfeksi COVID-19 dengan berbagai tingkat keparahan pada awal masa pandemi relatif rendah dibandingkan orang dewasa, khususnya pada usia lanjut. Namun demikian, saat ini kasus COVID-19 anak meningkat akibat faktor VoC, khususnya varian Delta dan Omicron. Di Indonesia, berdasarkan data per tanggal 31 Juli 2022, diketahui bahwa kasus COVID-19 anak (0-18 tahun) saat ini mencapai 13,6% dari total pasien COVID-19, baik yang sedang menjalani perawatan ataupun isolasi mandiri.[56] Persentase tersebut lebih rendah dibandingkan dengan data UNICEF yang menunjukkan bahwa jumlah kasus COVID-19 pada anak dan remaja adalah sekitar 21% dari 272 juta kasus COVID-19 di 116 negara.[57] Namun, proporsi kematian pasien COVID-19 anak di Indonesia lebih besar, yaitu sekitar 1,2% dari total kematian dibandingkan dengan tingkat kematian anak dan remaja berdasarkan data UNICEF yang hanya mencapai 0,4% dari 4 juta total kematian akibat COVID-19 di 91 negara.[56,57]

Penanganan COVID-19 pada anak memiliki kekhususan, mengingat variasi klinisnya yang berbeda dengan dewasa. Terapi atau pengobatan COVID-19 untuk anak dilakukan sesuai jenis dan standar dosis obat yang ditetapkan dengan memperhatikan informasi kehati-hatian.[3,58–62]

Beberapa obat untuk terapi COVID-19 pada anak masih dalam evaluasi dan penelitian. Terapi suportif harus diberikan untuk pasien anak COVID-19. Antivirus yang dapat digunakan pada pasien COVID-19 anak adalah remdesivir dan nirmatrelvir/ritonavir.[58–62] Di Indonesia, terapi farmakologi yang dapat digunakan dalam penanganan pasien COVID-19 anak sebagaimana tercantum pada Manajemen Klinis Tata Laksana COVID-

19 di Fasyankes dapat dilihat pada Tabel 5.[8]

Tabel 5. Obat untuk Pasien COVID-19 Berdasarkan Tata Laksana Kasus pada Anak

TINGKAT KEPARAHAN	OBAT UNTUK PASIEN COVID-19 ANAK
Tanpa gejala terkonfirmasi, suspek/ *probable*/ terkonfirmasi ringan	1. Suplementasi vitamin C, vitamin D3, dan zink secara oral. 2. Antivirus diberikan dengan pertimbangan khusus untuk anak dengan komorbiditas, yaitu favipiravir atau nirmatrelvir/ritonavir. 3. Steroid dan antikoagulan diberikan pada kondisi komorbiditas dengan atas indikasi dan pertimbangan khusus.
Suspek/ *Probable*/ Terkonfirmasi Sedang	1. Suplementasi vitamin C, vitamin D3, dan zink secara oral/enteral. 2. Antivirus remdesivir, atau favipiravir sebagai alternatif, dan nirmatrelvir/ritonavir. 3. Steroid dan antikoagulan diberikan atas indikasi.
Suspek berat dan kritis	1. Suplementasi vitamin C, vitamin D3, dan zink secara oral/enteral/intravena. 2. Antivirus remdesivir, atau favipiravir sebagai alternatif 3. Steroid dan antikoagulan diberikan atas indikasi. 4. Imunoglobulin intravena dan tosilizumab diberikan dengan pertimbangan khusus.
Kasus *probable*/ konfirmasi berat dan kritis, *multisystem inflammatory syndrome in children* (MIS-C)	1. Suplementasi vitamin C, vitamin D3, dan zink secara oral/enteral/intravena. 2. Antivirus remdesivir, atau sebagai alternatif favipiravir. 3. Steroid dan antikoagulan diberikan atas indikasi. 4. Imunoglobulin intravena dan tosilizumab diberikan dengan pertimbangan khusus.

Dosis pengobatan yang dapat digunakan untuk pasien anak berdasarkan Manajemen Klinis Tata Laksana COVID-19 di Fasyankes[8] dan persetujuan EUA yang diberikan oleh BPOM dapat dilihat pada Tabel 6.

Tabel 6. Dosis Obat Potensial yang dapat Digunakan untuk Pasien COVID-19 Anak

NAMA OBAT	DOSIS DAN DURASI	KETERANGAN
Remdesivir	Dosis anak dan dewasa (verifikasi dosis dan preparat dengan pabrik) 1. BB ≥3,5 hingga <40 kg: 5 mg/kg intravena *loading dose* pada hari ke-1; diikuti 2,5 mg/kg intravena/24 jam. 2. BB ≥40 kg: 200 mg intravena *loading dose* pada hari ke-1; diikuti 100 mg intravena tiap 24 jam. 3. Drip selama 30-120 menit.	Diindikasikan untuk: 1. COVID-19 konfirmasi klinis sedang dengan komorbid. 2. COVID-19 konfirmasi klinis berat. 3. COVID-19 konfirmasi dengan komorbiditas/ *immunocompromised* 4. MIS-C dengan *Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) positif. 5. Pasien rawat inap tersangka COVID-19/terkonfirmasi COVID-19 berdasarkan hasil laboratorium dengan BB ≥3,5 kg (EUA)
Favipiravir	1. BB 10-15 kg: Hari ke-1 500 mg, hari selanjutnya 200 mg tiap 8 jam. 2. BB 16-21 kg: Hari ke-1 800 mg, hari selanjutnya 400 mg tiap 12 jam. 3. BB 22-35 kg: Hari ke-1 1200 mg, hari selanjutnya 600 mg tiap 12 jam. 4. BB >35 kg: Hari ke-1 2x1.600 mg, hari selanjutnya 600 mg tiap 12 jam.	Digunakan sebagai alternatif bila remdesivir tidak tersedia. Untuk COVID-19 terkonfirmasi derajat ringan-sedang dengan komorbiditas/ *immunocompromised.*

NAMA OBAT	DOSIS DAN DURASI	KETERANGAN
Nirmatrelvir/ ritonavir	1. 300 mg nirmatrelvir (150 mg @ 2 tablet) dan 100 mg ritonavir (100 mg @ 1 tablet), ketiga tablet diminum bersamaan sebanyak 2 kali sehari selama 5 hari. 2. Dosis penyesuaian untuk gangguan ginjal sedang (eGFR ≥30 hingga <60 mL/min/1,73 m^2): 150 mg nirmatlevir (150 mg @1 tablet) dengan 100 mg ritonavir (100 mg @1 tablet), kedua tablet diminum bersamaan 2 kali sehari selama 5 hari.	Pasien COVID-19 usia ≥12 tahun dengan BB ≥40 kg dengan hasil tes SARS-CoV-2 positif dan memiliki risiko tinggi progresi menjadi derajat berat, termasuk rawat inap dan kematian.
Tosilizumab	1. *Infant*: 8 mg/kgBB/dosis IV, dosis tunggal. 2. BB <30 kg: 12 mg/kg dosis tunggal intravena dosis tunggal. 3. BB ≥30 kg: 8 mg/kg intravena dalam infus 60 menit dosis tunggal (maksimum dosis 800 mg).	1. Pasien COVID-19 rawat inap usia 2 tahun ke atas yang mendapatkan terapi kortikosteroid sistemik dan membutuhkan oksigen suportif, ventilasi mekanik invasif maupun noninvasif, atau *extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO) 2. Pemberian tosilizumab HARUS disertai pemberian deksametason. 3. Kasus konfirmasi dengan gejala berat atau MISC yang refrakter dengan terapi standar ATAU COVID berat atau

NAMA OBAT	DOSIS DAN DURASI	KETERANGAN
		MISC dengan peningkatan IL-6.
Bamlanivimab - Etesevimab	Berdasarkan berat badan: 1. 1-12 kg: bamlanivimab 12 mg/kg dan etesevimab 24 mg/kg. 2. >12 hingga 20 kg: bamlanivimab 175 mg dan etesevimab 350 mg 3. >20 hingga <40 kg: bamlanivimab 350 mg dan etesevimab 700 mg 4. ≥40 kg: bamlanivimab 700 mg dan etesevimab 1400 mg	Pasien COVID-19 pada pasien anak, termasuk neonatus dengan berat minimal 1 kg, dengan hasil tes virus SARS-COV-2 positif, dan yang berisiko tinggi untuk berkembang menjadi penyakit COVID-19 berat, termasuk rawat inap atau kematian.
Baricitinib	1. 2 sampai <9 tahun: 2 mg 1x/hari PO 2. 9 tahun: 4 mg 1x/hari PO Dosis penyesuaian: **1. Hasil lab abnormal: eGFR** a. <15 mL/min/1,73 m^2: tidak direkomendasikan b. 15-<30 mL/min/1,73 m^2 • 2-<9 tahun: tidak direkomendasikan • ≥9 tahun: 1 mg 1x/hari c. 30-<60 mL/min/1,73 m^2 • 2-<9 tahun: 1 mg 1x/hari • ≥9 tahun: 2 mg 1x/hari d. ≥60 mL/min/1,73 m^2	Pasien COVID-19 rawat inap ≥2 tahun yang membutuhkan terapi oksigen suportif atau ventilasi mekanik atau *extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO)

NAMA OBAT	DOSIS DAN DURASI	KETERANGAN
	• 2-<9 tahun: 2 mg 1x/hari • ≥9 tahun: 4 mg 1x/hari ***Absolute lymphocyte count* (ALC)** a. <200 sel/µL: pertimbangkan stop hingga ALC ≥ 200 sel/µL b. ≥ 200 sel/µL: dosis tetap ***Absolute neutrophile count* (ANC)** a. <500 sel/µL: pertimbangkan penghentian hingga ANC ≥ 500 sel/µL b. ≥500 sel/µL: dosis tetap **Aminotransferase** Bila ada peningkatan AST atau ALT dan dicurigai ada *drug-induced liver injury* (DILI), penggunaan baracitinib dihentikan hingga DILI dieksklusi **2. Penggunaan obat lain *Strong OAT3 inhibitors* (contoh: probenesid):** • dosis awal baricitinib 4 mg 1x/hari turun menjadi 2 mg 1x/hari • dosis awal baricitinib 2 mg 1x/hari turun menjadi 1 mg 1x/hari • dosis awal baricitinib 1mg 1x/hari	

NAMA OBAT	DOSIS DAN DURASI	KETERANGAN
	pertimbangkan penghentian probenesid	
IVIG	Pada pasien yang menunjukan gejala, seperti Kawasaki: 2 g/kgBB dosis tunggal diinfus 8-12 jam. Pada pasien tanpa gejala seperti Kawasaki: 1 g/kgBB dosis tunggal diinfus 8-12 jam.	Untuk COVID-19 terkonfirmasi berat, kritis dan MIS-C.
Glukokortikoid	*Deksametason:* 0,15 mg/kgBB diberikan tiap 24 jam (intravena/oral/ *Nasogastric Tube* (NGT)) maksimal dosis 6 mg. *Prednisolon:* 1 mg/kgBB 1x sehari (oral/NGT), maksimal dosis 40 mg. *Metilprednisolon:* 0,8 mg/kgBB intravena 1x sehari, maksimal dosis 32 mg. *Hidrokortison:* 1. Neonatus <1 bulan: 0,5 mg/kg intravena tiap 12 jam selama 7 hari, dilanjutkan dengan 0,5 mg/kg intravena 1x sehari selama 3 hari. 2. Anak ≥1 bulan: 1,3 mg per kgBB tiap 8 jam maksimum dosis 50 mg, maksimum dosis per hari 150 mg.	1. Pasien COVID-19 derajat berat/kritis. 2. Deksametason untuk pasien COVID-19 yang membutuhkan oksigen aliran tinggi, ventilasi noninvasif, ventilasi mekanis, atau oksigenasi membran ekstrakorporeal. 3. Pasien anak yang dirawat inap berusia 0-19 tahun yang memenuhi definisi kasus standar untuk MIS-C dan kriteria diagnostik untuk penyakit kawasaki

NAMA OBAT	DOSIS DAN DURASI	KETERANGAN
	Untuk MIS-C atau COVID-19 berat: *Metilprednisolon:* 2 mg/kgBB/hari bagi 2 dosis. *Hidrokortison:* 2-4 mg/kg intravena tiap 6 jam, maksimal 100 mg per dosis.	
LMWH dan Heparin	Dosis profilaksis: LMWH 0,5 mg/kgBB/12 jam SQ atau UFH 10 IU/kg/jam intravena.	Dosis profilaksis untuk semua pasien COVID-19 sedang berat.
Vitamin C	1. 1-3 tahun: maksimal 400 mg/hari 2. 4-8 tahun: maksimal 600 mg/hari 3. 9-13 tahun: maksimal 1,2 gram/hari 4. 12-18 tahun: maksimal 1,8 gram/hari	Untuk semua pasien COVID-19 terkonfirmasi.
Zink	20 mg/hari	Untuk semua pasien COVID-19 terkonfirmasi.
Vitamin D3	1. <3 tahun: 400 IU/hari 2. Anak: 1.000 IU/hari 3. Remaja: 2.000 IU/hari 4. Remaja obesitas: 5.000 IU/hari	Untuk semua pasien COVID-19 terkonfirmasi.

3. Pengobatan COVID-19 pada usia lanjut

Usia lanjut menjadi salah satu faktor risiko peningkatan mortalitas akibat COVID-19. Pada pasien suspek atau positif COVID-19 usia lanjut, perlu dilakukan penilaian berfokus pada pasien yang selain memperoleh riwayat medis kovensional, mencakup juga pemahaman terhadap nilai-nilai, prioritas, dan preferensi

terkait manajemen kesehatan. Dalam mengambil keputusan untuk mengatasi multimorbiditas dan penurunan fungsional berbagai organ, perlu melibatkan tim multidisiplin yang terdiri dari dokter, perawat, apoteker, dan tenaga kesehatan lain.[5]

Perubahan fisiologis pada usia lanjut dapat membawa penurunan kapasitas intrinsik, seperti malnutrisi, penurunan kognitif, dan kondisi lain yang perlu diawasi secara komprehensif. Deteksi awal terhadap pemberian obat yang tidak sesuai dapat menghindarkan kejadian efek samping dan interaksi obat pada pemberian obat untuk COVID-19. Pada pasien usia lanjut, potensi polifarmasi lebih besar karena adanya multimorbiditas. Oleh karena itu, kurangnya koordinasi dalam perawatan akan meningkatkan konsekuensi negatif terhadap kesehatan.[5]

4. Pengobatan COVID-19 pada penderita penyakit kronik

Penderita penyakit kronik seperti diabetes dan hipertensi, gangguan kardiovaskular, kanker, penyakit paru kronis, terutama pada pasien usia lanjut, telah dilaporkan meningkatkan faktor risiko penyakit serius bahkan kematian bila terkena COVID-19.[63,64] Oleh karena itu, meskipun penderita ini mungkin hanya mengalami gejala ringan, namun besar kemungkinan akan mengalami penurunan kondisi sehingga perlu dimasukkan ke unit perawatan khusus untuk dilakukan pemantauan ketat.

Dari informasi beberapa sumber, misalnya WHO[5], EMA[65], *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA)[66], dan panduan profesi *American College of Cardiology*[67,68] diketahui bahwa spekulasi tentang peningkatan risiko komplikasi infeksi COVID-19 pada pasien hipertensi atau gangguan jantung yang menggunakan obat golongan ACE-i (*Angiotensin Converting Enzym Inhibitor*) atau ARB (*Angiotensin*

Receptor Blocker) masih belum memiliki data dukung penelitian ilmiah pada manusia. Oleh karena itu, penderita hipertensi atau gangguan jantung tetap direkomendasikan melanjutkan pengobatan sesuai anjuran dokter namun harus senantiasa dilakukan pemantauan kondisi kesehatan.

5. Penggunaan obat golongan glukokortikoid pada pasien COVID-19

Pada awal pandemi, acuan global untuk terapi COVID-19 menyebutkan tidak merekomendasikan penggunaan glukokortikoid khususnya pada pasien COVID-19 dengan pneumonia karena glukokortikoid merupakan imunosupresan (supresi inflamasi) yang sangat kuat sehingga dikhawatirkan dapat menyebabkan terjadinya *delayed viral clearance* berdasarkan pengalaman penggunaan pada penderita infeksi *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV), walaupun penggunaannya dapat dipertimbangkan pada syok yang refrakter atau *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS).

Dengan pelaksanaan beberapa uji klinik global skala besar pada pertengahan tahun 2020, antara lain keberhasilan penelitian RECOVERY di Inggris yang melakukan studi menggunakan deksametason 6 mg/hari sebagai terapi untuk pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit, menunjukkan bahwa obat ini dapat mengurangi kematian pasien hingga 17% pada pemberian selama 10 hari dengan pengamatan 28 hari (kematian pasien pada kelompok deksametason sebesar 22,9% dibandingkan dengan kelompok perawatan standar sebesar 25,7%).[69] Selain itu, berbagai reviu dan meta-analisis terhadap studi observasional dan *Randomized Controlled Trial* (RCT) juga menunjukkan efek yang bermanfaat dari pemberian kortikosteroid dalam menurunkan mortalitas dan kebutuhan ventilasi

mekanik.[70–72] EMA telah mengeluarkan rekomendasi terhadap penggunaan deksametason 6 mg/hari selama 10 hari terhadap pasien dewasa dan remaja usia ≥12 tahun dengan berat badan minimal 40 kg yang dirawat di rumah sakit dan menggunakan alat bantu pernapasan, yang membutuhkan terapi oksigen (dari suplementasi oksigen hingga ventilasi mekanik).[73] Sejalan dengan EMA, WHO juga membuat rekomendasi untuk penggunaan terapi kortikosteroid yaitu 6 mg deksametason/hari hingga 10 hari. Dexamethasone 6 mg setara dengan 150 mg hidrokortison (50 mg setiap 8 jam), 40 mg prednison, atau 32 mg metilprednisolon (8 mg setiap 6 jam atau 16 mg setiap 12 jam) untuk pasien dengan gejala COVID-19 berat dan kritis. Sedangkan untuk pasien dengan gejala tidak berat, WHO tidak merekomendasikan penggunaan terapi ini.[3]

6. Penggunaan obat golongan antikoagulan pada pasien COVID-19

Kasus penyakit trombotik pada individu yang terinfeksi COVID-19 dilaporkan sebanyak 22% dan meningkat menjadi 43% setelah perawatan di ICU.[74] Angka tersebut cenderung rendah pada individu yang tidak dirawat inap dengan gejala ringan atau tanpa gejala. Risiko trombotik meningkat dengan keparahan penyakit COVID-19, misalnya pasien yang mengalami perawatan intensif memiliki risiko yang lebih tinggi.[74,75] Hiperkoaguabilitas yang diinduksi COVID-19 dapat memberikan pengaruh yang bermakna terhadap keseluruhan luaran dari COVID-19. Sampai saat ini, belum terdapat data uji klinik yang memadai mengenai hal tersebut, namun studi observasional telah menunjukkan bukti ilmiah yang menjanjikan dalam penggunaan antikoagulan pada individu berisiko tinggi.[76,77]

Berbagai laporan menunjukkan tingginya kejadian

tromboemboli vena (*Venous Thrombotic Events*/VTE) pada pasien COVID-19 yang dirawat inap, terutama pada pasien dengan gejala berat, yang mirip dengan tingkat VTE pada pasien dengan infeksi virus pneumonia lainnya, termasuk SARS dan MERS. COVID-19 berasosiasi dengan abnormalitas marker hiperkoagulasi, termasuk peningkatan level D-dimer, fibrinogen, faktor VIII, pemendekan masa tromboplastin parsial yang teraktivasi (*activated Partial Thromboplastin Time*/aPTT), peningkatan skor *sepsis induced coagulopathy* (SIC), dan *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC) berdasarkan kriteria *The International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH). Marker tersebut berasosiasi dengan prognosis yang buruk pada pasien COVID-19.[8,77,78]

Untuk menegakkan diagnosis koagulopati, ISTH merekomendasikan pemeriksaan D-dimer, waktu protrombin (*prothrombin time*/PT) dan hitung trombosit pada semua pasien dengan infeksi COVID-19. Interpretasi kadar D-dimer harus dilakukan dengan hati-hati pada pasien usia lanjut dan jika terdapat penyakit penyerta/komorbid (misalnya gangguan fungsi hati, pasien dengan penyakit kardiovaskular) karena dapat terjadi peningkatan kadar D-dimer meskipun tanpa disertai infeksi. Pada pasien COVID-19 berat dengan risiko perburukan koagulopati dan menjadi DIC, dapat ditambahkan pemeriksaan fibrinogen untuk menilai perburukan atau diagnosis awal terjadinya DIC. Kriteria DIC yang digunakan adalah kriteria ISTH yang dapat dilihat pada Tabel 7.[8]

Tabel 7. Kriteria DIC berdasarkan ISTH

Kategori	**Skor**	**Nilai**
Jumlah trombosit (/mm^3)	2	<50.000
	1	≥ 50.000, <100.000
	3	Meningkat tinggi

Kategori	Skor	Nilai
D-dimer/*fibrin degradation product* (FDP)	2	Meningkat sedang
Pemanjangan PT	2	≥ 6 detik
	1	≥3 detik, <6 detik
Fibrinogen (g/mL)	1	<100
Total skor	≥5	*Overt* DIC
	<5	*Non-overt* DIC

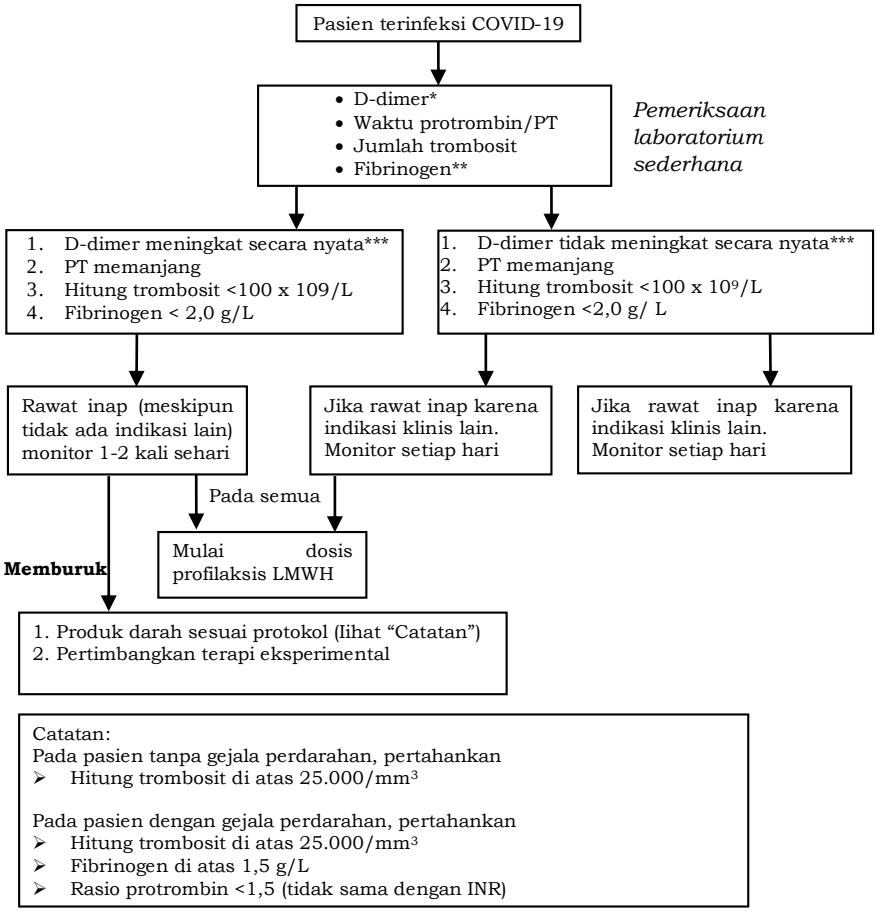
Penilaian risiko perdarahan juga dapat menggunakan skor IMPROVE[8] sebagaimana dapat dilihat pada Tabel 8.

Tabel 8. Risiko Perdarahan IMPROVE

Faktor Risiko	Poin
Insufisiensi ginjal moderat (*creatinine clearance* 30-50 mL/menit)	1
Pria	1
Usia 40-84 tahun	1,5
Kanker aktif	2
Penyakit reumatik	2
Pemakaian kateter vena sentral	2
Admisi di ICU/CCU	2,5
Insufisiensi renal berat (*creatinine clearance* <30 L/menit)	2,5
Insufisiensi liver (*international normalized ratio* (INR) >1,5)	2,5
Usia ⩾85 tahun	3,5
Trombositopenia <50.000/UI	4
Riwayat perdarahan dalam 3 bulan terakhir	4
Ulkus gastro-intestinal aktif	4

Skor total: 30,5; interpretasi: < 7 risiko terjadinya perdarahan rendah, ⩾7 peningkatan risiko terjadinya perdarahan, ICU, Intensive care unit; CCU: Critical Care Unit.

Algoritma "Tata laksana koagulasi pada COVID-19 berdasarkan marker laboratorium sederhana" yang diterjemahkan dari rekomendasi ISTH dapat dilihat pada Gambar 1.



*Daftar marker diletakkan sesuai menurun berdasarkan tingkat kepentingan.
**Pemantauan kadar fibrinogen dapat membantu setelah pasien rawat inap.
*** Meskipun cut-off spesifik tidak dapat didefinisikan, peningkatan nilai D-dimer tiga hingga empat kali lipat dapat dianggap signifikan.

Gambar 1. Algoritma Tata Laksana Koagulasi pada COVID-19 Berdasarkan Marker Laboratorium Sederhana[8]

Dalam hal pemberian antikoagulan pada pasien COVID-19, diperlukan pertimbangan dari dokter penanggung jawab pasien dengan data dukung D-dimer, PT dan hitung trombosit untuk menilai DIC (Tabel 7).

Pemberian antikoagulan di Indonesia harus mempertimbangkan kondisi klinis dan ketersediaan obat.

Pada kasus COVID-19 anak, profilaksis antikoagulan tidak secara rutin diberikan pada semua anak yang dirawat inap karena COVID-19. Semua anak yang dirawat inap harus dimonitor kemungkinan terjadinya trombosis. Pemeriksaan awal rutin meliputi darah tepi lengkap, D-Dimer, PT, aPTT, fibrinogen, ureum, dan kreatinin. Evaluasi adanya faktor risiko trombosis dilakukan terhadap beberapa aspek sebagai berikut:

a. riwayat VTE pribadi dan keluarga (1st degree relative);
b. terpasang *central venous line* (CVL) atau alat intravaskular/jantung lain;
c. immobilisasi komplit;
d. malignansi aktif;
e. sakit autoimun/*inflammatory disease* aktif/*flare*;
f. obesitas;
g. usia pubertal atau usia >12 tahun;
h. dehidrasi berat;
i. luka bakar luas;
j. pasca operasi/trauma berat; atau
k. mendapat terapi estrogen.[8]

Profilaksis antikoagulan tidak diberikan pada kasus sebagai berikut:

a. trombositopenia 5 mg/kg/hari;
b. hipofibrinogenemia <100 mg/dL;
c. perdarahan aktif;
d. pemberian asetilsalisilat >5 mg/kg/hari; atau
e. ada rencana tindakan bedah atau operasi.[8]

Pada keadaan MIS-C, KD-*like*, dan/atau keterlibatan jantung dan/atau trombositosis, ditambahkan obat asam asetilsalisilat 3–5 mg/kg/hari. Bila terbukti ada trombosis atau emboli pulmonal, atau secara klinis diduga trombosis namun tidak dapat dilakukan pemeriksaan diagnostik, antikoagulan dosis terapi dapat diberikan.

Konsultasi dengan ahli hematologi anak perlu dilakukan, bila memungkinkan.

Pemantauan meliputi:

a. Pemeriksaan PT, *International Normalized Ratio* (INR), aPTT, D-dimer, dan trombosit setiap 2 atau 3 hari. Pemeriksaan ini bukan untuk penyesuaian dosis, namun untuk melihat derajat keparahan penyakit.
b. Pemantauan klinis adanya trombosis atau emboli paru.
c. Pada setiap anak dengan D-dimer meningkat 5 kali atau lebih dari batas atas dan mendapat antikoagulan, sebaiknya dilakukan USG doppler ekstremitas meskipun tidak ada gejala/tanda trombosis.[8]

Penggunaan antikoagulan pada pasien COVID-19 mengacu pada monografi antikoagulan sebagaimana tercantum pada BAB IV.

7. Penggunaan polifarmasi pada pasien COVID-19

Selain memperhatikan faktor risiko, pemastian keamanan obat dalam polifarmasi juga merupakan salah satu tantangan terkait keamanan obat. Pandangan konvensional terhadap polifarmasi adalah penggunaan obat yang berlebih, sedangkan pandangan yang lebih tepat adalah melihat kesesuaian/kebutuhanh, karena ada banyak kasus penggunaan beberapa obat secara bersamaan dianggap perlu dan bermanfaat.[79]

Meskipun tidak ada definisi baku, polifarmasi sering diartikan sebagai penggunaan rutin dari lima obat atau lebih. Obat tersebut termasuk obat bebas, bebas terbatas, resep, dan/atau obat tradisional dan komplementer yang digunakan oleh pasien.

Berikut adalah hal-hal yang dapat menjadi pertimbangan tenaga kesehatan terkait polifarmasi:

a. Polifarmasi sesuai jika:
    1) semua obat yang diresepkan memang dibutuhkan pasien yang bersangkutan;

2) tujuan terapetik sedang/akan dicapai atau kemungkinan besar tercapai di masa depan; dan
3) terapi pengobatan telah dioptimalkan untuk meminimalkan risiko efek samping obat.

b. Polifarmasi tidak sesuai jika satu atau lebih obat diresepkan tidak lagi diperlukan, karena:
1) indikasi tidak disertai bukti,
2) indikasi telah selesai/lewat atau dosisnya terlalu tinggi;
3) satu atau lebih obat gagal mencapai tujuan terapi yang diinginkan;
4) satu atau kombinasi beberapa obat memberikan atau membuat pasien berisiko tinggi mengalami efek samping; atau
5) pasien tidak mau atau mampu mengkonsumsi satu atau lebih obat tersebut.

Manajemen polifarmasi terkait pengambilan keputusan dan menentukan tujuan yang dicapai, selain melibatkan tenaga kesehatan (dokter, perawat, apoteker dan lainnya), perlu juga melibatkan pasien, keluarga pasien/pemberi pelayanan kepada pasien/pengasuh (*caregivers*). Komunikasi yang baik dan berbagi informasi yang akurat juga sangat penting dan dapat difasilitasi dengan catatan obat yang dipegang pasien.

Polifarmasi dapat meningkatkan kemungkinan terjadinya interaksi obat sehingga dapat mengakibatkan efikasi pengobatan tidak tercapai maupun risiko terjadinya efek samping yang serius bahkan fatal.[80] Oleh karena itu, penting untuk diperhatikan informasi terkait khasiat dan keamanan obat, serta hasil uji klinik terbaru yang terdapat dalam monografi masing-masing obat COVID-19 sebagaimana tercantum dalam BAB IV.

8. Terapi yang tidak direkomendasikan untuk COVID-19

Seiring dengan perkembangan data ilmiah terkini, beberapa terapi yang pada awal masa pandemi menjadi pilihan untuk pengobatan COVID-19 tidak lagi direkomendasikan dengan memperhatikan manfaat dan risikonya bagi pasien COVID-19. Beberapa obat tersebut dan penjelasan terkait perubahan rekomendasi penggunaannya untuk COVID-19 dapat dilihat pada Tabel 9.

Tabel 9. Beberapa Terapi yang Tidak Direkomendasikan untuk COVID-19

Nama Obat	Justifikasi	Keterangan
Lopinavir/ ritonavir	1. Berdasarkan data yang tersedia dari sejumlah uji klinik, seperti studi SOLIDARITY dan RECOVERY, lopinavir/ ritonavir tidak menunjukkan manfaat yang berarti dalam menurunkan angka kematian dan mempercepat perbaikan gejala COVID-19 dibandingkan dengan pengobatan standar.[81,82] 2. Lopinavir/ritonavir dalam bentuk kombinasi dengan antiretroviral yang lain merupakan obat HIV/AIDS lini kedua. Penggunaan kedua obat ini untuk	Monografi lopinavir/ ritonavir tercantum pada Informatorium Obat COVID-19 di Indonesia Edisi 1 dan tidak dicantumkan pada Informatorium Obat COVID-19 di Indonesia Edisi 2 dengan justifikasi yang dijelaskan pada pada Bab 2.

Nama Obat	Justifikasi	Keterangan
	COVID-19 dapat memicu resistansi pada penderita HIV/AIDS dan berpotensi memengaruhi akses pada populasi yang membutuhkan, disamping itu terdapat efek samping yang perlu diperhatikan secara khusus.	
Klorokuin dan Hidroksiklorokuin	1. Berdasarkan data uji klinik terbaru, klorokuin dan hidroksiklorokuin tidak efektif untuk pengobatan COVID-19 dibandingkan perawatan standar. 2. Pertimbangan lainnya adalah manfaat yang didapat dari penggunaan klorokuin dan hidroksiklorokuin tidak sebanding dengan risiko yang ditimbulkan, seperti *serious cardiac adverse events*.[83] 3. Penggunaan hidroksiklorokuin sebagai salah satu obat uji pada WHO *Solidarity Trial* dihentikan pada	Monografi klorokoin dan hidroksiklorokuin tercantum pada Informatorium Obat COVID-19 di Indonesia Edisi 1 dan tidak dicantumkan pada Informatorium Obat COVID-19 di Indonesia Edisi 2 dengan justifikasi yang dijelaskan pada pada Bab 2.

Nama Obat	Justifikasi	Keterangan
	tanggal 17 Juni 2020 berdasarkan pertimbangan keamanan dan ditemukannya hasil bahwa obat uji menunjukkan hasil tidak berbeda bermakna dibandingkan dengan perawatan standar.[84]	
Oseltamivir	1. Studi yang tersedia menyatakan bahwa oseltamivir tidak efektif melawan SARS-CoV-2, baik pada pengujian *in-vitro* dan laporan kasus pada pasien COVID-19.[85] 2. Pedoman NIH menyebutkan bahwa oseltamivir dapat diberikan sebagai terapi empiris pada pasien rawat inap yang diduga terinfeksi SARS-CoV-2, influenza, atau keduanya (ko-infeksi), tanpa menunggu hasil positif infeksi influenza. Namun, jika hasil pengujian tidak menunjukkan infeksi influenza, maka pemberian oseltamivir dihentikan.[3]	Monografi oseltamivir tercantum dalam Informatorium Obat COVID-19 di Indonesia Edisi 1, 2, dan 3, namun sudah tidak dicantumkan lagi pada monografi Informatorium Obat COVID-19 di Indonesia Edisi 4.

Nama Obat	Justifikasi	Keterangan
	3. Manajemen Klinis Tata Laksana COVID-19 di Fasyankes sudah tidak mencantumkan lagi oseltamivir.[8]	
Ivermektin	1. Data studi yang menjelaskan pengaruh pemberian ivermektin terhadap kematian, ventilasi mekanik, perawatan di rumah sakit, durasi perawatan, dan *viral clearance* masih belum memadai. Data studi yang belum memadai ini menyebabkan ketidakpastian dalam pengaruh ivermektin pada perbaikan klinis pasien dan juga risiko efek samping serius yang menyebabkan penghentian pemberian obat.[5] 2. WHO tidak merekomendasikan penggunaan Ivermektin untuk pasien COVID-19, kecuali dalam konteks uji klinik. Rekomendasi ini berlaku untuk semua derajat keparahan.[5]	Monografi ivermektin tidak pernah dicantumkan pada Informatorium Obat COVID-19 di Indonesia Edisi 1, 2, dan 3. Informasi pada IOCI edisi ini hanya menekankan terkait status rekomendasi ivermektin pada penanganan COVID-19 saat ini.

Nama Obat	Justifikasi	Keterangan
	3. Manajemen Klinis Tata Laksana COVID-19 di Fasyankes tidak mencantumkan ivermektin sebagai pilihan terapi COVID-19.[8]	
Plasma Konvalesen	1. Hasil uji klinik yang dilakukan di luar negeri maupun di Indonesia menunjukkan terapi plasma konvalesen tidak memberikan manfaat bermakna pada pasien COVID-19 derajat sedang hingga kritis. Sementara itu, manfaat pada pasien COVID-19 derajat ringan atau tanpa gejala masih belum diteliti.[86] 2. Manajemen Klinis Tata Laksana COVID-19 di Fasyankes sudah tidak mencantumkan plasma konvalesen sebagai pilihan terapi COVID-19.[8]	1. Monografi plasma konvalesen tercantum dalam Informatorium Obat COVID-19 di Indonesia Edisi 2 dan 3, namun sudah tidak dicantumkan lagi pada monografi Informatorium Obat COVID-19 di Indonesia Edisi 4. 2. Plasma konvalesen hanya dapat dipakai dalam konteks uji klinik

Mengingat obat yang digunakan dalam COVID-19 sebagian besar merupakan obat uji dan obat dengan EUA, maka pemantauan dan pelaporan terhadap Kejadian Tidak Diinginkan (KTD) akibat penggunaan obat perlu ditingkatkan. Tenaga kesehatan dan industri farmasi

diharapkan dapat melakukan aktivitas farmakovigilans dengan lebih baik, serta melakukan pelaporan KTD kepada **Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional** melalui salah satu mekanisme di bawah ini:

1. pos : Jl. Percetakan Negara Nomor 23 Jakarta Pusat, 10560;
2. e-mail : pv-center@pom.go.id; atau
3. aplikasi : https://e-meso.pom.go.id/

BAB IV
INFORMATORIUM OBAT COVID-19

Informasi mengenai pemilihan obat dan jenis terapi COVID-19, termasuk kriteria pengelompokan pada status di tiap monografi pada Bab ini dijelaskan pada bagian Ruang Lingkup di Bab I.

A. ANTIVIRUS

1. REMDESIVIR

Injeksi 100 mg Serbuk Terliofilisasi

Status:

Kelompok A, C

a. Pendahuluan

Remdesivir awalnya diteliti sebagai antivirus Ebola, namun hasil penelitian lebih lanjut menunjukkan potensinya untuk antivirus lain, antara lain SARS-CoV dan MERS-CoV. Efikasi remdesivir pada COVID-19 diketahui dari beberapa uji klinik yang membandingkan dengan perawatan standar. Hasil studi *Adaptive COVID-19 Treatment Trial* (ACTT-1) yang melibatkan 1.062 pasien COVID-19 menunjukkan bahwa remdesivir efektif mempercepat waktu perbaikan klinis dan menurunkan kematian pada pasien COVID-19 dengan derajat berat tanpa ventilator mekanik atau *Extracorporeal Membrane Oxygenation* (ECMO).[87]

Pada uji klinik dengan skala yang lebih besar, yaitu WHO SOLIDARITY *Trial*[82] efikasi remdesivir dibandingkan perawatan standar diteliti dengan melibatkan 8.275 pasien COVID-19 dewasa yang dirawat inap di 35 negara. Hasil analisis akhir studi tersebut menunjukkan bahwa remdesivir tidak berbeda bermakna menurunkan angka kematian pada pasien yang sudah menggunakan ventilator (RR 1,13; 95% CI 0,89-1,42; p=0,32). Sementara pada pasien rawat inap lainnya, remdesivir memiliki

efikasi yang kecil untuk mencegah kematian atau perburukan kondisi yang memerlukan ventilator (RR 0,84; 95% CI 0,75-0,93; p=0,001).[82]

Remdesivir juga diteliti melalui uji klinik acak tersamar ganda berpembanding plasebo pada pasien COVID-19 derajat ringan hingga sedang yang tidak dirawat inap namun memiliki risiko tinggi berkembang menjadi derajat berat. Luaran primer studi ini adalah angka rawat inap atau kematian dalam 28 hari. Hasil studi menunjukkan 2 dari 283 pasien kelompok remdesivir membutuhkan rawat inap dibandingkan dengan 15 dari 283 pasien kelompok plasebo (HR 0,134; 95% CI 0,031-0,586; p=0,0076) dan tidak ada kematian di kedua kelompok.[88]

Studi terbaru lainnya uji klinik fase 2/3 *single arm* dan terbuka yang melibatkan 53 pasien COVID-19 anak (usia ≥28 hari dengan BB ≥3 kg) dengan derajat ringan hingga berat. Hasil studi menunjukkan pemulihan klinis terjadi pada 62% subjek pada hari ke-10 dengan median waktu pemulihan (Q1, Q3) adalah 7 (5, 16) hari. Secara keseluruhan, 60% subjek selesai dirawat inap pada hari ke-10. Tiga subjek (6%) meninggal selama uji klinik berlangsung.[89]

Berdasarkan data efikasi dan keamanan dari uji klinik dalam penanganan COVID-19, beberapa negara dan WHO memberikan persetujuan atau rekomendasi untuk penggunaan remdesivir sebagai berikut:

1) BPOM telah menerbitkan EUA remdesivir untuk pengobatan pasien COVID-19 derajat berat pada dewasa dan anak (BB 3,5 kg hingga ≤40 kg atau usia ≤12 tahun dengan BB ≥3,5 kg) yang dirawat inap.[90] Penjelasan lebih lanjut terkait remdesivir dapat dilihat di *fact sheet for health care providers* melalui *website* pionas.pom.go.id.
2) US-FDA telah menerbitkan persetujuan izin edar remdesivir untuk pasien COVID-19 dewasa dan anak

(usia ≥28 hari dan BB ≥3 kg) derajat ringan-sedang dan memiliki risiko tinggi berkembang menjadi derajat berat, termasuk rawat inap atau kematian.[89,91]

3) Beberapa negara lain juga telah menerbitkan EUA atau persetujuan penggunaan bersyarat, seperti Australia[92], Jepang[93], Kanada[94], Uni Eropa[95], United Kingdom[96], dan beberapa negara lain[97,98,].
4) WHO mengeluarkan rekomendasi bersyarat untuk menggunakan (*conditional recommendation*) remdesivir pada pasien COVID-19 dengan derajat tidak berat (*non-severe*) yang berisiko tinggi dirawat inap. Rekomendasi ini tidak berlaku untuk pasien COVID-19 anak ≤12 tahun dengan BB <40 kg karena studi yang ada tidak mengikutsertakan populasi ini.[5] Saat ini, WHO sedang melakukan pengkajian data studi terbaru untuk menetapkan rekomendasi penggunaan remdesivir pada pasien COVID-19 derajat berat hingga kritis.[5]

b. Indikasi

Berdasarkan EUA BPOM untuk COVID-19

Pengobatan pasien COVID-19 dewasa dan anak (BB 3,5 kg hingga ≤40 kg atau usia ≤12 tahun dan BB ≥3,5 kg) derajat berat dan dirawat inap. Definisi derajat berat adalah saturasi oksigen (SpO_2) ≤94% atau membutuhkan suplementasi oksigen dan/atau ventilasi mekanik atau ECMO.[90]

Profil keamanan dan efikasi remdesivir pada pasien anak (BB 3,5 kg hingga ≤40 kg atau usia ≤12 tahun dengan BB ≥3,5 kg) belum diketahui karena belum ada data pendukung yang tersedia. Oleh karena, penggunaan remdesivir pada pasien anak tersebut hanya dapat diberikan oleh dokter anak yang memiliki kemampuan diagnosis dan manajemen pasien yang memiliki penyakit mengancam jiwa dan KTD yang muncul saat pemberian obat.[90]

Berdasarkan Manajemen Klinis Tata Laksana COVID-19 di Fasyankes

Pengobatan untuk pasien COVID-19 dewasa derajat sedang hingga berat/kritis, serta pasien COVID-19 anak derajat sedang dengan komorbid, derajat berat, memiliki kondisi komorbiditas/ *immunocompromised*, atau dengan MISC.[8]

c. Kontraindikasi

Berdasarkan EUA BPOM untuk COVID-19

Hipersensitivitas terhadap remdesivir.[90]

d. Mekanisme Kerja

Remdesivir merupakan *prodrug* yang dimetabolisme di dalam sel inang untuk membentuk metabolit aktif adenosin trifosfat. Remdesivir trifosfat bekerja sebagai analog Adenosin Trifosfat (ATP) dan bergabung ke rantai RNA pada SARS-CoV-2 sehingga terjadi hambatan enzim RdRp yang menyebabkan terminasi pembentukan rantai RNA pada saat replikasi RNA virus.

Aktivitas Antivirus

Remdesivir menunjukkan aktivitas antivirus *in-vitro* terhadap isolat SARS-CoV-2 dalam sel epitel dengan EC_{50} (50% *Half Maximal Effective Concentration*) sebesar 9,9 nM setelah 48 jam pengobatan. EC_{50} remdesivir pada sel Vero sebesar 137 nM setelah 24 jam dan 750 nM setelah 48 jam pengobatan.

Aktivitas antivirus remdesivir diturunkan oleh klorokuin fosfat secara *dose-dependent* (semakin tinggi dosis klorokuin fosfat, semakin rendah aktivitas antivirus remdesivir) ketika kedua obat diinkubasi bersama pada konsentrasi yang relevan secara klinis dalam sel HEp-2 yang terinfeksi virus pernapasan (*Respiratory Syncytial Virus*/RSV). Nilai EC_{50} remdesivir yang lebih tinggi diamati dengan meningkatnya konsentrasi klorokuin fosfat. Peningkatan konsentrasi klorokuin fosfat mengurangi pembentukan remdesivir trifosfat dalam sel epitel bronkial manusia normal.

Resistansi

Profil resistansi virus terhadap remdesivir ditunjukkan dengan kultur sel menggunakan virus *hepatitis murine CoV* hewan pengerat yang mengidentifikasi adanya dua substitusi (F476L dan V553L) dalam RdRp *Coronavirus* yang resistan. Kombinasi dari dua substitusi ini menyebabkan penurunan kepekaan virus 5,6 kali lipat terhadap remdesivir. Virus mutan menunjukkan penurunan kepekaan dalam kultur sel, dan penambahan substitusi yang sesuai (F480L dan V557L) ke dalam SARS-CoV menghasilkan penurunan kepekaan virus 6 kali lipat terhadap remdesivir dalam kultur sel dan melemahkan patogenesis SARS-CoV pada hewan uji tikus.

Belum ada evaluasi mengenai perkembangan resistansi SARS-CoV-2 terhadap remdesivir.[90]

e. Dosis

Berdasarkan EUA BPOM untuk COVID-19

1) Pasien Dewasa
   a) Hari ke-1: *loading dose* 200 mg intravena.
   b) Hari ke-2 dan seterusnya: 100 mg intravena 1x sehari.
   c) Durasi pemberian remdesivir untuk pasien yang memerlukan ventilasi mekanik dan/atau ECMO direkomendasikan selama 10 hari.
   d) Durasi pemberian remdesivir untuk pasien yang tidak memerlukan ventilasi mekanik dan/atau ECMO direkomendasikan selama 5 hari atau sampai pulang mana yang lebih cepat. Jika belum ada perbaikan, maka dapat diberikan sampai 10 hari.
   e) Berikan remdesivir infus intravena selama 30-120 menit.

2) Pasien Anak
   a) Untuk berat badan ≥3,5 kg hingga <40 kg, remdesivir diberikan dengan regimen dosis berdasarkan berat badan dengan *loading dose* remdesivir 5 mg/kg 1x sehari pada hari ke-1 dilanjutkan dengan 2,5 mg/kg 1x sehari pada hari ke-2 dan seterusnya.
   b) Untuk berat badan ≥40 kg, dosis sama dengan dosis pasien dewasa.
   c) Durasi pemberian untuk pasien yang memerlukan ventilasi mekanik dan/atau ECMO selama 10 hari.
   d) Durasi pemberian untuk pasien yang tidak memerlukan ventilasi mekanik dan/atau ECMO selama 5 hari atau sampai pulang, mana yang lebih cepat. Jika belum ada perbaikan, maka dapat diberikan sampai 10 hari.
   e) Remdesivir diberikan dengan infus intravena selama 30-120 menit.
3) Populasi Khusus
   a) Lanjut Usia
      Tidak ada penyesuaian dosis untuk usia ≥65 tahun.
   b) Gangguan Ginjal
      Tidak direkomendasikan untuk pasien anak usia ≥28 hari dengan eGFR <30 mL/menit atau bayi baru lahir (≥7 hari dan ≤28 hari) dengan serum kreatinin ≥1 mg/dL.
   c) Gangguan hati
      Belum ada studi farmakokinetik pada pasien dengan gangguan hati.
   d) Penggunaan pada Pasien Anak
      Keamanan, efikasi, atau farmakokinetik remdesivir untuk pengobatan COVID-19 belum dievaluasi pada pasien anak. Dosis remdesivir pada anak ditentukan berdasarkan model *Physiologically-based Pharmacokinetics* (PBPK) dan farmakokinetik

orang dewasa sehat. Dosis anak diharapkan dapat mencapai keadaan tunak seperti pada orang dewasa sehat setelah pemberian remdesivir sesuai rekomendasi regimen dosis. Pemberian remdesivir pada anak dapat diberikan setelah nilai eGFR diketahui untuk pasien anak usia 7 hingga 28 hari sebelum dan selama pemberian remdesivir. Fungsi ginjal pasien anak harus dipantau dan pemberian remdesivir dapat dihentikan bila terdapat penurunan fungsi ginjal yang bermakna.[90]

Berdasarkan Manajemen Klinis Tata Laksana COVID-19 di Fasyankes

Lihat Tabel 2 Tata Laksana Klinis Pasien Dewasa yang terkonfirmasi COVID-19 dan Tabel 6 Dosis Obat Potensial yang dapat Digunakan untuk Pasien COVID-19 Anak pada BAB III.

Prosedur Rekonstitusi dan Dilusi Remdesivir

Remdesivir hanya diberikan melalui infus intravena setelah rekonstitusi dan pengenceran. Remdesivir tidak boleh diberikan secara injeksi intramuskular.

Tabel 10. Rekomendasi Kecepatan Infus Remdesivir pada Pasien Dewasa dan Anak dengan BB ≥40 kg

Volume Kantong Infus	Lama Infus	Kecepatan Infus
250 mL	30 menit	8,33 mL/menit
	60 menit	4,17 mL/menit
	120 menit	2,08 mL/menit
100 mL	30 menit	3,33 mL/menit
	60 menit	1,67 mL/menit
	120 menit	0,83 mL/menit

Tabel 11. Rekomendasi Kecepatan Infus Remdesivir pada Pasien Anak ≥3,5 kg dan ≤40 kg

Volume Kantong Infus	Lama Infus	Kecepatan Infus
100 mL	30 menit	3,33 mL/menit
	60 menit	1,67 mL/menit
	120 menit	2,08 mL/menit
50 mL	30 menit	0,83 mL/menit
	60 menit	1,67 mL/menit
	120 menit	0,42 mL/menit
25 mL	30 menit	0,83 mL/menit
	60 menit	0,42 mL/menit
	120 menit	0,21 mL/menit
7 mL	30 menit	0,23 mL/menit
	60 menit	0,12 mL/menit
	120 menit	0,06 mL/menit

Siapkan larutan untuk infus dalam kondisi aseptis dan pada hari yang sama dengan pemberian. Remdesivir harus diperiksa terkait ada/tidaknya partikel kecil dan perubahan warna sebelum diberikan kepada pasien. Remdesivir harus dilarutkan dalam 19 mL air steril untuk injeksi (*water for injection/WFI*) dan diencerkan dengan NaCl 0,9% sebelum diberikan melalui infus intravena mulai dari 30 menit hingga 120 menit.[90]

Penyiapan larutan infus remdesivir pada pasien dewasa dan anak dengan BB ≥40 kg

Rekonstitusi

Siapkan sejumlah vial remdesivir dan rekonstitusi remdesivir menggunakan prosedur sebagai berikut:

- Rekonstitusi secara aseptik remdesivir serbuk injeksi terliofilisasi dengan menambahkan 19 mL WFI ke dalam vial menggunakan spuit dan jarum. Buang vial jika vakum tidak menarik WFI ke dalam vial.
- Segera kocok vial selama 30 detik, kemudian diamkan selama 2-3 menit hingga larutan jernih.
- Ulangi prosedur ini jika larutan tidak larut seluruhnya.
- Periksa vial untuk memastikan tutup wadah tidak rusak dan tidak ditemukan partikel tidak terlarut di

dalam larutan.

- Encerkan segera setelah rekonstitusi.

Pengenceran

Penyiapan larutan injeksi remdesivir harus dilakukan secara aseptis untuk mencegah kontaminasi mikroba karena tidak ada pengawet atau bahan bateriostatik yang ditambahkan ke dalam produk. Penggunaan obat dalam bentuk intravena harus diberikan sesegera mungkin setelah disiapkan. Prosedur pengenceran remdesivir adalah sebagai berikut:

- Serbuk injeksi remdesivir terliofiliasi yang sudah direkonstitusi mengandung 100 mg/20 mL larutan remdesivir, selanjutnya harus dilakukan pengenceran dalam kantong infus NaCl 0,9% 100 mL atau 250 mL.
- Hitung volume larutan NaCl 0,9% yang diambil dari kantong infus mengacu pada Tabel 12.

Tabel 12. Rekomendasi Prosedur Dilusi Remdesivir pada Pasien Dewasa dan Anak dengan BB ≥40 kg

Dosis remdesivir	**Volume kantong infus NaCl 0,9%**	**Volume yang harus diambil dari kantong NaCl 0,9 %**	**Volume remdesivir rekonstitusi yang dibutuhkan**
200 mg (2 vial)	250 mL	40 mL	2 x 20 mL
	100 mL	40 mL	2 x 20 mL
100 mg (1 vial)	250 mL	20 mL	20 mL
	100 mL	20 mL	20 mL

Catatan: volume 100 mL digunakan bagi pasien yang memiliki *severe fluid restriction*, seperti ARDS atau gagal ginjal

- Ambil dan buang volume NaCl 0,9% sesuai dengan ketentuan pada Tabel 12 dari kantong infus.
- Ambil larutan remdesivir terkonstitusi sesuai ketentuan pada Tabel 12 dari vial yang sudah disiapkan sebelumnya dan masukkan ke dalam kantong infus yang akan diberikan kepada pasien. Buang sisa larutan remdesivir terkonstitusi di dalam vial.

- Bolak-balikkan kantong infus sebanyak 20 kali untuk mencampurkan larutan. Jangan dikocok.
- Larutan tersebut stabil selama 4 jam dalam suhu ruang (20°-25°C) atau selama 24 jam di dalam lemari pendingin (2°-8°C) (termasuk waktu yang dibutuhkan sebelum dan selama penyiapan infus remdesivir).
- Setelah pemberian infus selesai, bilas dengan minimal 30 mL NaCl 0,9% untuk memastikan bahwa cairan infus seluruhnya diberikan.

Penyiapan larutan infus remdesivir pada pasien dewasa dan anak dengan BB 3,5 kg sampai <40 kg

Rekonstitusi

Siapkan sejumlah vial remdesivir dan rekonstitusi remdesivir menggunakan prosedur sebagai berikut:

- Rekonstitusi secara aseptik remdesivir serbuk injeksi terliofilisasi dengan menambahkan 19 mL WFI ke dalam vial menggunakan spuit dan jarum. Buang vial jika vakum tidak menarik WFI ke dalam vial.
- Segera kocok vial selama 30 detik, kemudian diamkan selama 2-3 menit hingga terlihat larutan jernih.
- Ulangi prosedur ini jika larutan tidak larut seluruhnya.
- Periksa vial untuk memastikan tutup wadah tidak rusak dan tidak ditemukan partikel tidak terlarut di dalam larutan.
- Encerkan segera setelah rekonstitusi.

Pengenceran

- Penyiapan larutan injeksi remdesivir harus dilakukan secara aseptis untuk mencegah kontaminasi mikroba karena tidak ada pengawet atau bahan bateriostatik yang ditambahkan ke dalam produk. Penggunaan obat dalam bentuk intravena harus diberikan sesegera mungkin setelah disiapkan.
- Berdasarkan rekonstitusi di atas, tiap vial akan mengandung 100 mg/20 mL (5 mg/mL) remdesivir

larutan konsentrat. Untuk pasien anak dengan BB 3,5 kg sampai <40 kg, remdesivir larutan konsentrat tersebut diencerkan menggunakan NaCl 0,9% menjadi larutan konsentrasi 1,25 mg/mL.

- Larutan remdesivir konsentrasi 1,25 mg/mL tersebut dihitung menggunakan regimen dosis berdasarkan berat badan dengan 5 mg/kg untuk *loading dose* dan 2,5 mg/kg untuk dosis pemeliharaan.
- Kantong infus NaCl 0,9% ukuran kecil (25, 50, atau 100 mL) atau jarum suntik yang sesuai digunakan pada pasien anak. Rekomendasi dosis remdesivir diberikan melalui infus intravena untuk mencapai konsentrasi 1,25 mg/mL dalam darah.
- Jarum suntik dapat digunakan untuk volume larutan <50 mL.

Pembuangan limbah medis

Setiap produk obat atau limbah yang tidak terpakai dibuang sesuai prosedur yang berlaku.[90]

f. Peringatan dan Perhatian

Data keamanan klinis remdesivir masih terbatas, termasuk laporan KTD serius dan tidak terduga.

1) Hipersensitivitas

   Termasuk reaksi terkait infus dan anafilaksis dengan gejala seperti hipotensi, hipertensi, takikardia, bradikardia, hipoksia, demam, gangguan bernapas, bersin, angioderma, ruam, mual, muntah, berkeringat, dan menggigil.

2) Peningkatan transaminase

   Kondisi ini muncul pada saat uji klinik, termasuk pada subjek sehat dan pasien COVID-19.

   a) Remdesivir tidak boleh diberikan pada pasien dengan ALT ≥5x nilai batas atas normal.
   b) Hentikan pemberian remdesivir pada pasien yang memiliki:
      i. ALT 5x nilai batas atas normal selama pemberian

remdesivir; atau

ii. peningkatan ALT disertai dengan gejala inflamasi ginjal atau peningkatan bilirubin konjugasi, ALP, atau (INR).

3) Gangguan ginjal

Ditemukan toksisitas ginjal berat pada penelitian menggunakan tikus dan monyet. Selain itu, remdesivir mengandung betadeks sulfobutil eter sodium yang terakumulasi pada pasien dengan penurunan fungsi ginjal. Sebelum diberikan remdesivir, nilai eGFR pasien harus diketahui terlebih dahulu. Remdesivir tidak boleh diberikan pada pasien dengan nilai eGFR <30 mL/min.

4) Kehamilan dan menyusui

a) Belum ada data keamanan pada ibu hamil. Remdesivir tidak boleh diberikan kepada ibu hamil, kecuali kondisi klinisnya membutuhkan pengobatan remdesivir. Wanita yang berpotensi hamil harus menggunakan kontrasepsi saat pengobatan.

b) Belum ada data keamanan pada ibu menyusui (remdesivir dapat tersekresi di ASI) atau efek pada bayinya. Pada studi menggunakan hewan, metabolit analog nukleosida (GS-44152) terdeteksi pada anak tikus dengan induk yang diberi remdesivir.[90]

5) Pencampuran dengan obat lain

Remdesivir tidak dianjurkan untuk diberikan bersama dengan obat lain pada satu wadah infus yang sama karena risiko perubahan mutu, kelarutan, kestabilan, dan pH.[90]

g. Interaksi Obat

1) Pengurangan aktivitas antivirus pemberian bersama klorokuin atau hidroksiklorokuin, berdasarkan data *in-vitro* menunjukkan efek antagonis klorokuin dan hidroksiklorokuin terhadap aktivasi metabolik dan

aktivitas antivirus oleh remdesivir.

2) Remdesivir merupakan substrat esterase di plasma dan jaringan, juga substrat dari CYP2C8, CYP2D6, dan CYP3A4, serta OATP1B1 dan transporter P-gp. Penghambat kuat dari enzim tersebut dapat meningkatkan kadar remdesivir. Penggunaan senyawa penginduksi kuat (misalnya rifampisin) tidak direkomendasikan karena dapat mengurangi kadar remdesivir dalam plasma.
3) Deksametason merupakan senyawa penginduksi CYP3A dan P-gp tingkat sedang. Deksametason diperkirakan tidak memiliki efek yang bermakna secara klinis terhadap remdesivir karena antivirus ini memiliki rasio ekstraksi hati yang sedang-tinggi dan hanya digunakan dalam durasi singkat untuk pengobatan COVID-19.
4) Remdesivir merupakan penghambat CYP3A4, OATP1B1, dan OATP1B3. Remdesivir dapat meningkatkan kadar plasma obat yang merupakan substrat ketiga enzim tersebut, sehingga direkomendasikan untuk pemberian obat tersebut 2 jam setelah remdesivir.
5) Remdesivir menginduksi CYP1A2 dan berpotensi pula menginduksi CYP3A. Pemberian bersama dengan substrat kedua enzim tersebut dengan indeks terapi sempit dapat mengurangi efikasi obat tersebut.[90]

h. Efek Samping

1) Peningkatan transaminase
2) Mual
3) Hipersensitivitas
4) Sakit kepala
5) Ruam[90]

2. NIRMATRELVIR + RITONAVIR
Nirmatrelvir: Tablet 150 mg
Ritonavir: Tablet 100 mg
Status:
Kelompok A, C

a. Pendahuluan

Nirmatrelvir merupakan inhibitor protease utama virus SARS-CoV-2 yang berperan penting dalam replikasi virus.[3,7,99] Berdasarkan studi *in vitro*, obat ini efektif terhadap semua virus *corona* yang menginfeksi manusia. Nirmatrelvir diberikan bersama ritonavir, suatu penghambat sitokrom P450 (CYP) 3A4 yang kuat yang dapat meningkatkan kadar nirmatrelvir dalam rentang target terapi. Paket combipak obat tersebut terdiri dari 2 (dua) tablet nirmatlevir 150 mg dan 1 (satu) tablet ritonavir 100 mg yang diberikan secara oral.[3]

Terdapat 3 (tiga) uji klinik (*Evaluation of Protease Inhibition for COVID-19*/EPIC) yang dilakukan pada pasien risiko tinggi (*High Risk*/HR), risiko standar (*Standard Risk*/SR), dan sebagai profilaksis pasca paparan (*Post-Exposure Prophylaxis*/PEP). Studi EPIC HR telah selesai[100], sementara itu EPIC SR dan EPIC PEP masih berlangsung, dengan ringkasan sebagai berikut:

1. Studi EPIC HR menggunakan desain acak berpembanding plasebo untuk meneliti efikasi dan keamanan obat pada pasien yang berisiko tinggi mengalami perburukan menjadi berat. Studi ini dihentikan setelah mengikutsertakan 75% subjek dari 3.000 subjek yang direncanakan karena hasil analisis interim (jumlah subjek 1.219 orang) menunjukkan efikasi yang bermakna. Analisis final dilakukan terhadap 2.246 subjek dengan hasil sebagai berikut:
   a. Analisis interim: risiko rawat inap akibat COVID-19 atau kematian karena berbagai penyebab (luaran primer) turun secara bermakna sebesar 89,1%

(p<0,0001) pada kelompok subjek yang diberikan obat uji dalam 3 hari sejak timbulnya gejala (0,77%) dibandingkan kelompok plasebo (7,01%). Pada subjek yang dirawat inap, tidak ada kematian pada kelompok uji, sementara pada kelompok plasebo terdapat 7 (tujuh) kasus kematian.[100]

b. Analisis final: risiko rawat inap akibat COVID-19 atau kematian karena berbagai penyebab turun secara bermakna sebesar 88,9% (p<0,0001) pada kelompok subjek yang diberikan obat uji dalam 3 hari sejak timbulnya gejala (0,72%) dibandingkan plasebo (6,53%). Total terdapat 13 kasus kematian pada kelompok plasebo yang berhubungan dengan COVID-19, sementara itu tidak ada kematian pada kelompok obat uji.[100]

c. KTD umumnya ringan dengan jumlah yang sebanding antara obat uji (22,6%) dan plasebo (23,9%). KTD bersifat serius terjadi lebih banyak pada kelompok plasebo (6,6%) dibandingkan pada kelompok uji (1,6%)[100]

d. Penurunan *viral load* secara bermakna ((p<0,0001) pada kelompok obat uji dibandingkan plasebo pada hari ke-5 setelah pemberian obat.[100]

2. Studi EPIC-SR merupakan studi acak berpembanding plasebo pada subjek dewasa dengan risiko standar (risiko rendah untuk dirawat inap atau kematian). Hasil analisis interim terhadap 673 subjek menunjukkan terdapat penurunan rawat inap sebesar 70% pada kelompok uji. Proporsi subjek yang dirawat inap sebesar 0,6% pada kelompok uji dan 2,4% pada kelompok plasebo.[101]
3. Studi EPIC-PEP menggunakan desain acak, *double dummy*, dan berpembanding plasebo pada subjek dewasa dengan riwayat kontak dengan pasien COVID-19. Studi direncanakan mengikutsertakan 2.634

subjek. Luaran primer studi ini adalah proporsi subjek dengan RT-PCR negatif pada *baseline* menjadi timbul gejala (simtomatik) dan hasil RT-PCR terkonfirmasi positif dalam 14 hari.[101] Hasil penelitian ini belum tersedia.

Berdasarkan data uji klinik yang menunjukkan efikasi dan keamanan dalam penanganan COVID-19, terutama studi EPIC HR, beberapa negara memberikan persetujuan atau rekomendasi untuk penggunaan nirmatrelvir sebagai berikut:

1) BPOM menerbitkan EUA untuk pengobatan pada orang dewasa yang tidak memerlukan oksigen tambahan dan yang berisiko tinggi terjadi progresivitas menuju COVID-19 berat.[7]
2) WHO mengeluarkan rekomendasi kuat untuk menggunakan (*strong recommendation*) nirmatrelvir-ritonavir pada pasien COVID-19 dengan derajat tidak berat (*non-severe*) yang berisiko tinggi dirawat inap dan rekomendasi bersyarat untuk tidak menggunakan nirmatrelvir-ritonavir pada pasien COVID-19 dengan derajat *non-severe* yang berisiko rendah dirawat inap.[5]
3) US-FDA menerbitkan EUA untuk pengobatan pasien COVID-19 dewasa dan anak (≥12 tahun dan berat badan ≥40 kg) derajat ringan-sedang yang memiliki risiko perburukan menjadi berat, termasuk rawat inap atau kematian.[99] *Health Canada*[102] dan PMDA Jepang[103] juga telah menerbitkan persetujuan untuk indikasi yang sama.
4) Mengingat saat ini belum ada hasil studi farmakokinetik pada subjek <18 tahun, dasar pemberian untuk pasien anak (≥12 tahun dan berat badan ≥40 kg) menggunakan pemodelan farmakokinetik dengan mengestimasi pemberian regimen dosis pada pasien anak tersebut menghasilkan konsentrasi plasma *steady state* yang

sebanding dengan pasien dewasa setelah disesuaikan dengan berat badan.[99]

5) EMA[104], MHRA Inggris[105], PMDA Jepang[103], TGA Australia[106], NMPA Tiongkok[106], dan HSA Singapura[107] menerbitkan *conditional approval* untuk pengobatan pasien COVID-19 dewasa yang tidak memerlukan suplementasi oksigen dan memiliki risiko perburukan menjadi berat.

b. Indikasi

Berdasarkan EUA BPOM

Pengobatan COVID-19 pada orang dewasa yang tidak memerlukan oksigen tambahan dan yang berisiko tinggi terjadi progresivitas menuju COVID-19 berat.

Kondisi kesehatan yang dikaitkan dengan peningkatan risiko berkembangnya penyakit berat akibat COVID-19 antara lain:

1) Usia ≥ 60 tahun
2) BMI > 25
3) Perokok aktif dan memiliki riwayat minimal pernah mengisap 100 batang rokok
4) Penyakit imunosupresif atau penggunaan obat-obatan yang melemahkan sistem imun untuk waktu yang lama
5) Penyakit paru kronis
6) Hipertensi
7) Penyakit kardiovaskular
8) Diabetes melitus tipe 1 atau 2
9) Penyakit ginjal kronis
10) Penyakit sel bulan sabit[7]

Berdasarkan Manajemen Klinis Tata Laksana COVID-19 di Fasyankes

1) Pengobatan untuk pasien COVID-19 dewasa derajat ringan-sedang, serta derajat berat/kritis jika remdesivir tidak tersedia.
2) Pengobatan untuk pasien COVID-19 anak derajat

sedang, serta menjadi pertimbangan khusus untuk diberikan pada pasien anak tanpa gejala atau derajat ringan yang memiliki kondisi komorbid.[8]

c. Kontraindikasi

1) Riwayat reaksi hipersensitivitas terhadap zat aktif (nirmatrelvir atau ritonavir) atau komponen lainnya.[7,99]
2) Pemberian bersamaan dengan obat lain yang sangat tergantung pada CYP3A4 untuk klirens, serta kadarnya yang tinggi berhubungan dengan reaksi serius dan/atau mengancam nyawa, antara lain:
   a) Antagonis alfa1-adrenoreseptor: alfuzosin
   b) Analgesik: petidin, piroksicam, propoksifen
   c) Antianginal: ranolazin
   d) Antiaritmia: amiodaron, dronedaron, flekainid, propafenon, kuinidin
   e) Anti-gout: kolkisin
   f) Antipsikotik: lurasidon, pimozid, klozapin
   g) Derivatif ergot: dihidroergotamin, ergotamin, metilergonovin
   h) Penghambat reduktase HMG-CoA: lovastatin, simvastatin
   i) Penghambat PDE5: sildenafil ketika digunakan untuk hipertensi arteri pulmoner (*pulmonary arterial hypertension*/PAH)
   j) Sedatif/hipnotif: triazolam, midazolam oral.[7,99]
3) Pemberian bersama dengan penginduksi CYP3A4 poten yang secara bermakna menurunkan kadar nirmatrelvir atau ritonavir dalam plasma yang berhubungan dengan potensi hilangnya respon virologis serta munculnya resistansi, antara lain:
   a) Anti kanker: apalutamid
   b) Anti konvulsan: karbamazepin, fenobarbital, fenitoin
   c) Antibakteri: rifampisin
   d) Produk herbal: St. John's Wort (*hypericum perforatum*).[7,99]

d. Mekanisme kerja

Nirmatrelvir merupakan penghambat selektif protease utama virus SARS-CoV-2 (disebut juga Mpro, $3CL^{pro}$ atau nsp5 protease) yang berperan penting pada replikasi virus. Penghambatan ini menyebabkan virus tidak mampu memproses prekursor poliprotein sehingga menghambat replikasi virus.[7,99] Sejauh ini, tidak teridentifikasi adanya analog $3CL^{pro}$ pada manusia, sehingga $3CL^{pro}$ *corona virus* merupakan target spesifik obat anti-virus ini.[3] Nirmatrelvir memiliki aktivitas antiviral pada kultur sel yang mirip dengan isolat SARS-CoV-2 varian Alpha, Beta, Gamma, Delta, dan Lambda. Belum ada data aktivitas nirmatrelvir terhadap varian Omicron pada kultur sel.[3]

Ritonavir adalah penghambat protease HIV-1 tetapi tidak aktif melawan Mpro SARS-CoV-2. Ritonavir menghambat metabolisme nirmatrelvir oleh CYP3A, sehingga menghasilkan peningkatan kadar nirmatrelvir dalam plasma.[7,99,108]

Aktivitas Antivirus

Nirmatrelvir menunjukkan aktivitas antivirus terhadap isolat SARS-CoV-2 sel *differentiated normal human bronchial epithelial* (dNHBE) dengan EC50 sebesar 62 nM dan EC90 sebesar 191 nM 3 hari setelah pemberian obat. Nirmatrelvir memiliki aktivitas antivirus pada sel kultur yang serupa pada isolat varian virus Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2), Lambda (C.37), Mu (B.1.621), dan Omicron (B.1.1.529/BA.1). Varian Beta adalah varian yang memiliki kepekaan paling kecil dengan 3 kali lipat penurunan kepekaan.[109]

Resistansi Silang

Resistansi silang antara nirmatrelvir dengan antibodi monoklonal anti-SARS-CoV-2 atau remdesivir diperkirakan tidak akan terjadi karena perbedaan mekanisme kerja obat-obat tersebut.[109]

Viral RNA Rebound

Peningkatan jumlah SARS-CoV-2 pasca-perawatan (*viral RNA rebound*) teramati dalam sampel nasofaring di hari ke-10 dan/atau hari ke-14 pada kelompok nirmatrelvir-ritonavir dan kelompok plasebo terlepas dari gejala COVID-19 yang muncul pada subjek. Frekuensi deteksi pasca-perawatan *viral RNA rebound* ini bervariasi berdasarkan parameter analisis, tetapi umumnya sama antara kelompok nirmatrelvir-ritonavir dan kelompok plasebo.

Persentase hasil *RNA viral* pada sampel nasofaring yang berada di bawah nilai LLoQ adalah sebanding atau lebih kecil pada kelompok plasebo dibandingkan kelompok nirmatrelvir-ritonavir pada semua waktu sampling, baik dalam periode perawatan maupun pasca-perawatan.

Viral RNA rebound pasca-perawatan ini tidak berhubungan dengan peningkatan kejadian rawat inap atau kematian karena berbagai penyebab, yang merupakan luaran klinis pengobatan nirmatrelvir-ritonavir, selama 28 hari pengamatan setelah mendapat dosis lengkap selama 5 hari. *Viral RNA rebound* pasca-perawatan juga tidak berhubungan dengan resistansi melalui pengukuran *Mpro sequencing*. Namun demikian, relevansi klinis peningkatan viral RNA pasca-perawatan setelah pengobatan nirmatrelvir-ritonavir atau plasebo belum diketahui.[109]

e. Dosis

Berdasarkan EUA

Nirmatrelvir 300 mg (2 tablet 150 mg) dan ritonavir 100 mg (1 tablet 100 mg), diminum 2 (dua) kali sehari selama 5 hari).[7,99]

Dosis nirmatrelvir/ritonavir dikurangi pada gangguan fungsi ginjal *moderate* (lihat table 14), serta tidak direkomendasikan pada pasien dengan gangguan ginjal berat (eGFR <30 mL/menit) dan gangguan fungsi hati

berat (*Child-Pugh Class* C).[99]

Berdasarkan Manajemen Klinis Tata Laksana COVID-19 di Fasyankes

Pasien dewasa

Lihat Tabel 2. Tata Laksana Klinis Pasien Dewasa yang Terkonfirmasi COVID-19 pada BAB III.

Pasien anak

Lihat Tabel 6. Dosis Obat Potensial yang Dapat Digunakan untuk Pasien COVID-19 Anak pada BAB III.

Penggunaan pada Populasi Khusus

1) Wanita hamil dan wanita menyusui

   Studi EPIC-HR tidak mengikutsertakan wanita hamil dan menyusui. Ritonavir telah digunakan luas pada selama kehamilan pada pasien dengan HIV, yang nampaknya menunjukkan profil keamanan yang dapat diterima. Berdasarkan mekanisme kerja nirmatrelvir dan ritonavir, serta data pada hewan coba, *National Institute of Health* (NIH) US tidak melarang penggunaan obat ini pada pasien hamil, jika potensi manfaat melebihi risiko.[3]

   Belum ada data terkait terdapatnya nirmatrelvir dan ritonavir pada ASI, maupun efeknya terhadap bayi atau terhadap produksi ASI. Perlu dipertimbangkan besarnya manfaat ASI bagi kesehatan dan perkembangan bayi, serta potensi efek samping yang timbul pada bayi akibat pemberian nirmatrelvir/ritonavir atau akibat kondisi ibu bayi.

2) Laki-laki dan wanita pengguna kontrasepsi

   Ritonavir dapat menurunkan efikasi kontrasepsi hormonal, sehingga direkomendasikan menggunakan metode kontrasepsi alternatif yang efektif sebagai tambahan. [7,99]

3) Anak

   Nirmatrelvir/ritonavir tidak disetujui untuk digunakan pada pasien <12 tahun atau dengan berat badan <40

kg.[3, 99]

4) Lansia
   Tidak ada informasi terkait penyesuaian dosis pada lansia.
5) Ras
   Pengaruh ras diteliti menggunakan subjek yang masih sangat terbatas (4 subjek Jepang) dibandingkan dengan subjek dari ras Kaukasia yang lebih banyak, sehingga hasil studi belum dapat disimpulkan.[110]
6) Gangguan ginjal
   Klirens obat dari dalam plasma menurun seiring beratnya gangguan ginjal, berturut-turut 47% dan 80% untuk gangguan ginjal moderat dan berat.[110]

Tabel 13. Penyesuaian Dosis Nirmatrelvir/Ritonavir pada Gangguan Ginjal[3,99]

eGFR*	Dosis nirmatrelvir/ritonavir
>60 ml/menit (fungsi ginjal normal atau gangguan fungsi ginjal ringan)	300 mg nirmatrelvir dengan 100 mg ritonavir, diminum 2 (dua) kali sehari
≥30 - <60 mL/menit (gangguan fungsi ginjal sedang)	150 mg nirmatrelvir dengan 100 mg ritonavir, diminum 2 (dua) kali sehari
<30 ml/menit (gangguan fungsi ginjal sedang)	Tidak direkomendasikan, hingga tersedia data lebih lanjut

*eGFR=*estimated flomerular rate*/laju filtrasi glomerulus menggunakan formula *chronic kidney disease-Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI)

7) Gangguan Hepatik
   Tidak diperlukan penyesuaian dosis pada pasien dengan kerusakan hati ringan (*Child-Pugh Class* A) atau moderat (*Child-Pugh Class* B). Sementara itu, obat ini tidak direkomendasikan pada pasien dengan gangguan hati berat (*Child-Pugh Class* C) karena belum ada studi keamanan pada kelompok ini[99,108], dan harus digunakan dengan kehati-hatian pada pasien

dengan komorbid penyakit hati, abnormalitas enzim-enzim hati, atau hepatitis.[3]

8) Pasien HIV
   Pada pasien HIV yang sedang dalam pengobatan antiretroviral (ARV) mengandung ritonavir kemudian mendapat nirmatrelvir/ritonavir untuk pengobatan COVID-19, pengobatan ARV tetap dilanjutkan tanpa diperlukan penyesuaian dosis.[3,7,99]

Instruksi Pemberian Obat

1) Obat dapat diberikan bersama atau tanpa makanan.
2) Pasien harus mengkonsumsi regimen obat secara lengkap selama 5 (lima) hari.
3) Jika pasien melewatkan dosis obat dalam waktu 8 jam dari jadwal seharusnya, maka dosis obat yang terlewat tersebut harus diminum sesegera mungkin. Kemudian dosis berikutnya dapat diminum sesuai jadwal seharusnya.
4) Jika dosis yang terlewat lebih dari 8 jam dari jadwal seharusnya, pasien tidak perlu mengkonsumsi dosis yang terlewat tersebut dan dapat mengkonsumi dosis obat selanjutnya sesuai jadwal. Pasien tidak perlu mengkonsumsi dosis ganda sebagai pengganti dosis yang terlewat tersebut.[3]

f. Peringatan dan Perhatian

1) Penggunaan bersama nirmatrelvir/ritonavir dengan obat lain dapat menimbulkan interaksi obat yang signifikan (lihat Interaksi Obat).
2) Reaksi hipersensitivitas dilaporkan pada penggunaan nirmatrelvir/ritonavir. Jika terdapat gejala dan tanda reaksi hipersensitivitas yang bermansa atau reaksi anafilaksis terjadi, segera hentikan penggunaan dan berikan pengobatan dan/atau terapi suportif yang sesuai.
3) Mengingat masih terbatasnya data klinis obat ini, KTD (serius dan tidak diharapkan) yang berbeda dari

sebelumnya dilaporkan mungkin dapat terjadi.

4) Hepatotoksisisitas meliputi peningkatan transaminase, hepatitis, dan ikterus dapat terjadi pada pasien yang mendapat ritonavir. Oleh karena itu, obat ini harus diberikan secara hati-hati pada pasien dengan gangguan fungsi hati.
5) Nirmatrelvir/ritonavir dapat menyebabkan risiko berkembangnya resistansi terhadap inhibitor protease HIV pada subjek dengan infeksi HIV yang belum terkontrol atau terdiagnosis.[7,99]

g. Interaksi Obat

Pemberian bersamaan obat lain yang utamanya dimetabolisme oleh CYP3A dengan nirmatrelvir/ritonavir dapat mengubah kadar plasma keduanya, sehingga perlu dipertimbangkan potensi interaksi obat sebelum dan selama pengobatan dengan nirmatrelvir/ritonavir.[99] (lihat poin c. Kontraindikasi)

Sebelum meresepkan obat ini, dokter harus mengevaluasi potensi interaksi obat dengan penuh kehati-hatian. Dalam menilai potensi interaksi, informasi pada *fact sheet* EUA BPOM[7] dan US-FDA[99] serta laman *Liverpool COVID-19 Drug Interactions*[111] dapat menjadi referensi.

h. Efek Samping

KTD yang dilaporkan saat uji klinik dengan frekuensi yang lebih banyak terjadi pada kelompok uji dibandingkan kelompok plasebo (dengan perbedaan ≥5 subjek) meliputi *dysgeusia* (gangguan indera perasa), diare, hipertensi, dan mialgia.[3,7,99,101]

3. FAVIPIRAVIR

Tablet 200 mg

Status:

Kelompok A, C

a. Pendahuluan

Favipiravir merupakan obat yang dikembangkan khusus untuk influenza dengan *strain* baru yang tidak responsif dengan antiviral yang ada.[112,113]

Sejak Februari 2020, telah dilakukan beberapa uji klinik favipiravir pada penderita COVID-19.[114,115] Hasil uji klinik fase III acak, tersamar tunggal, dan berpembanding plasebo yang dilakukan di Jepang serta dimulai sejak bulan Maret 2020 terhadap 156 pasien COVID-19 dengan derajat pneumonia tidak berat menunjukkan bahwa pemberian favipiravir dapat secara bermakna memperpendek waktu konversi menjadi negatif deteksi *Ribonucleic Acid* (RNA) virus SARS-CoV-2 melalui uji *Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) dan meringankan gejala COVID-19 dalam hal parameter suhu tubuh, saturasi oksigen dan gambaran paru.[116]

Penelitian lain di Jepang menunjukkan favipiravir yang diberikan pada hari pertama dibandingkan hari keenam onset COVID-19 asimtomatik dan derajat ringan tidak terdapat perbedaan yang bermakna dalam hal *viral clearance*.[117]

Uji klinik di Rusia, favipiravir dosis 1.600 mg/600 mg dan 1.800 mg/800 mg masing-masing 2x sehari dibandingkan dengan perawatan standar terhadap 60 pasien COVID-19 dengan derajat sedang menunjukkan proporsi pasien yang mencapai hasil PCR negatif pada hari kelima dua kali lebih besar pada kelompok favipiravir dibandingkan dengan perawatan standar.[118]

Beberapa uji klinik RCT untuk meneliti efikasi favipiravir terhadap COVID-19 lebih lanjut yang

melibatkan jumlah subjek besar akan dilaksanakan pada *Platform Randomised Trial of Interventions against* COVID-19 *in Older People* (PRINCIPLE), serta di beberapa negara, termasuk Indonesia.[119–121]

Berdasarkan data uji klinik yang menunjukkan efikasi dan keamanan dalam penanganan COVID-19, beberapa negara memberikan persetujuan atau rekomendasi untuk penggunaan favipiravir sebagai berikut:

1) BPOM telah menerbitkan EUA untuk favipiravir. Penjelasan lebih lanjut terkait favipiravir dapat dilihat di *fact sheet for health care providers* melalui *website* pionas.pom.go.id.[122]
2) Beberapa negara lain, seperti Rusia, India, dan Turki, telah memberikan persetujuan sementara dan memberikan izin kepada sejumlah industri farmasi untuk mengedarkan favipiravir untuk pengobatan COVID-19.[123–129]

b. Indikasi

Berdasarkan EUA BPOM untuk COVID-19

Pengobatan pasien COVID-19 dewasa (usia ≥18 tahun) derajat ringan hingga sedang dikombinasikan dengan perawatan standar.[122]

Berdasarkan Manajemen Klinis Tata Laksana COVID-19 di Fasyankes

Pengobatan untuk pasien COVID-19 dewasa derajat ringan hingga berat/kritis, serta pasien COVID-19 anak derajat ringan hingga sedang dengan komorbiditas/*immunocompromised* bila remdesivir tidak tersedia.[8]

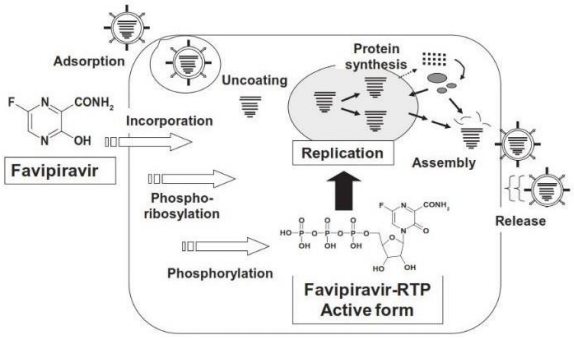
c. Kontraindikasi

1) Favipiravir tidak boleh diberikan pada wanita hamil.[122]
2) Hipersensitivitas terhadap semua komponen dalam tablet favipiravir.[122]

d. Mekanisme Kerja

Favipiravir menghambat secara selektif *RNA-dependent RNA polimerase* (RdRp) dari virus influenza.

Favipiravir adalah *prodrug* yang mengalami ribosilasi dan fosforilasi intraseluler serta dikonversi menjadi bentuk ribofuranosil fosfat (favipiravir-RFP) dalam sel dan dikenali sebagai substrat oleh RdRp virus dengan akibat menghambat aktivitas RdRp tersebut dan dengan demikian menghambat proses replikasi virus (Gambar 2).[112,113]



Gambar 2. Mekanisme Kerja Favipiravir[112]

e. Dosis

Berdasarkan EUA BPOM untuk COVID-19

1) Favipiravir harus diberikan per oral. Dosis yang dianjurkan untuk pasien dengan tingkat keparahan ringan hingga sedang adalah 1.600 mg 2x sehari pada hari ke-1 dan selanjutnya 600 mg 2x sehari hingga 7 sampai 14 hari pengobatan berdasarkan pertimbangan klinis.
2) Pemberian favipiravir sebaiknya tidak lebih dari 14 hari.
3) Dosis dan durasi pengobatan dapat diubah sesuai dengan hasil penelitian terbaru.[122]

Berdasarkan Manajemen Klinis Tata Laksana COVID-19 di Fasyankes

Pasien dewasa

Lihat Tabel 2. Tata Laksana Klinis Pasien Dewasa yang Terkonfirmasi COVID-19 pada BAB III.

Pasien anak

Lihat Tabel 6 Dosis Obat Potensial yang dapat Digunakan untuk Pasien COVID-19 Anak pada BAB III.

f. Peringatan dan Perhatian

Pemberian favipiravir harus hati-hati pada pasien berikut[122]:

1) Penggunaan pada wanita yang berpotensi hamil harus dipastikan dulu hasil uji kehamilan negatif sebelum pengobatan dimulai. Jika terjadi kehamilan saat pengobatan berlangsung, pengobatan harus segera dihentikan.
2) Bila favipiravir akan diberikan pada ibu menyusui, diharuskan untuk berhenti menyusui karena metabolit aktif favipiravir dalam bentuk hidroksilat ditemukan dalam air susu ibu.
3) Favipiravir terdistribusi dalam sperma. Jika obat diberikan pada pasien pria, jelaskan risikonya dan instruksikan hal-hal sebagai berikut:
   a) menggunakan metode kontrasepsi yang paling efektif dengan pasangannya selama dan untuk 7 hari setelah pengobatan berakhir,
   b) tidak melakukan hubungan seksual dengan wanita hamil.
4) Walaupun tidak diketahui hubungan sebab akibatnya, telah dilaporkan terjadinya gejala psikoneurotik, seperti perilaku abnormal setelah pemberian favipiravir. Jika diperlukan pengobatan untuk anak dan bayi, perlu dilakukan tindakan pencegahan jika terjadi perilaku abnormal. Karena itu, keluarga harus menjaga atau melakukan upaya lain setidaknya 2 hari bila pengobatannya dilakukan di rumah. Karena gejala serupa terkait dengan ensefalopati influenza telah dilaporkan, maka harus dilakukan tindakan yang sama.

5) Pemberian favipiravir harus hati-hati pada pasien gout, memiliki riwayat penyakit gout, serta pasien hiperurisemia karena dapat meningkatkan kadar asam urat dan memperberat gejalanya.
6) Pemberian favipiravir pada pasien lanjut usia perlu dilakukan secara hati-hati disertai dengan pemantauan kondisi secara umum.
7) Belum terdapat studi keamanan favipiravir pada anak.
8) Pada studi *in-vitro*, favipiravir menghambat *hERG current* pada C_{max} 3 kali lebih tinggi dibandingkan C_{max} pada dosis untuk manusia sehingga risiko pemanjangan interval QT pada dosis terapi tidak besar.

g. Interaksi Obat

Favipiravir harus digunakan secara hati-hati jika diberikan bersama obat berikut[122]:

Tabel 14. Interaksi Obat Favipiravir

Nama obat	Tanda dan Gejala	Mekanisme dan Faktor Risiko
Pirazinamid	Asam urat darah meningkat. Pada pemberian pirazinamid 1500 mg sekali sehari dan favipiravir 1200 mg/400 mg 2x sehari, kadar asam urat darah adalah 11,6 mg/dL ketika pirazinamid digunakan sendiri, dan 13,9 mg/dL jika digunakan dalam kombinasi dengan favipiravir.	Reabsorpsi asam urat dalam tubulus ginjal secara aditif ditingkatkan.
Repaglinid	Kadar repaglinid dalam darah meningkat, dan reaksi merugikan terhadap repaglinid dapat terjadi.	Penghambatan CYP2C8 meningkatkan kadar repaglinid dalam darah.
Teofilin	Kadar favipiravir dalam darah meningkat, dan	Interaksi dengan xantin oksidase

Nama obat	Tanda dan Gejala	Mekanisme dan Faktor Risiko
	reaksi merugikan terhadap favipiravir dapat terjadi.	meningkatkan kadar favipiravir dalam darah.
Famsiklovir/ sulindak	Khasiat famsiklovir/sulindak berkurang.	Penghambatan aldehid oksidase oleh favipiravir menurunkan bentuk aktif famsiklovir/ sulindak dalam darah.
Klorokuin (Substrat CYP2C8)	Potensi interaksi	Kemaknaan klinisnya belum diketahui dengan pasti.
Oseltamivir	Potensi interaksi	Kemaknaan klinisnya belum diketahui dengan pasti.

h. Efek Samping

Pada dosis yang lebih rendah dari dosis yang tertulis dalam posologi, dilaporkan efek yang tidak diinginkan, yaitu:

1) Hipersensitivitas: ruam, eksem, pruritus
2) Hepatik: peningkatan *Aspartate Aminotransferase* (AST)/*Glutamic Oxaloacetic Transaminase* (GOT), *Alanine Aminotransferase* (ALT)/*Glutamic Pyruvic Transaminase* (GPT), dan γ-*Glutamyl Transferase* (GGT); peningkatan *Alkaline Phosphatase* (ALP) dan bilirubin darah.
3) Saluran cerna: diare, mual, muntah, sakit perut, perut tidak nyaman, ulkus duodenum, hematokezia, dan radang perut.
4) Hematologi: penurunan jumlah neutrofil dan jumlah leukosit; peningkatan jumlah sel darah putih dan monosit; serta penurunan jumlah retikulosit.
5) Gangguan metabolisme: peningkatan asam urat dalam darah dan trigliserida; adanya glukosa dalam urin; penurunan kadar kalium dalam darah
6) Saluran napas: asma, nyeri orofaring, rinitis, naso-

faringitis.

7) Lainnya: peningkatan kadar kreatinin kinase dalam darah (kreatinin fosfokinase), adanya darah dalam urin, polip tonsil, pigmentasi, *dysgeusia*, memar, pandangan kabur, sakit pada mata, vertigo, *supraventricular extrasystoles*.[122]

4. MOLNUPIRAVIR
Kapsul 200 mg
Status:
Kelompok A, C

a. Pendahuluan

Molnupiravir adalah antivirus oral yang merupakan *prodrug* dari molnupiravir trifosfat yang aktif. Sebagai analog ribonukleusida, molnupiravir trifosfat akan bergabung ke rantai RNA virus dan menyebabkan mutasi virus. Selanjutnya, virus mutan akan bereplikasi membentuk virus yang inaktif, selain itu juga terjadi hambatan replikasi.[8]

Studi preklinis menunjukkan molnupiravir memiliki aktivitas antiviral terhadap *corona virus*, termasuk SARS-CoV-2, dengan risiko resistansi yang rendah. Berdasarkan studi pada mencit, molnupiravir dapat menghambat replikasi virus dan menghambat patogenesis penyakit akibat *coronavirus*.[8]

Uji klinik fase III *Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients* (MOVe-OUT) dilakukan menggunakan desain acak, tersamar ganda, dan berpembanding plasebo dengan melibatkan 1.433 pasien COVID-19 dewasa derajat ringan-sedang yang tidak dirawat inap dan memiliki setidaknya satu faktor risiko yang dapat memperburuk kondisi penyakit. Subjek diacak (1:1) ke kelompok yang mendapatkan 800 mg molnupiravir 800 mg 2x sehari selama 5 hari atau plasebo. Hasil analisis *primary endpoint* menunjukkan jumlah pasien yang dirawat inap selama ≥24 jam pada

hari ke-29 6,8% (48/709) pada kelompok uji dan 9,7% (68/699) pada kelompok plasebo (*adjusted risk difference* -3,0% (95% CI: -5,9%, -0,1%)). Sementara kematian akibat penyebab apapun sebesar 0,1% pada kelompok uji (1/709) dan 1,3% pada kelompok plasebo (9/699). Penetapan efikasi primer didasarkan pada analisis interim terhadap 762 subjek dengan hasil sebanyak 7,3% (28/385) pasien pada kelompok molnupiravir memerlukan rawat inap atau meninggal pada hari ke-29 dibandingkan dengan 14,1% (53/377) pada kelompok plasebo di hari ke-29 (*adjusted risk difference* -6,8% [95% CI: -11,3%, -2,4%], p=0,0024). Analisis final terhadap seluruh subjek menunjukkan hasil *adjusted relative risk reduction* molnupiravir dibandingkan plasebo sebesar 30% (95% CI: 1%- 51%).[130,131]

Berdasarkan data uji klinik terkait efikasi dan keamanan molnupiravir dalam penanganan COVID-19, beberapa negara memberikan persetujuan atau rekomendasi untuk penggunaan molnupiravir sebagai berikut:

1. BPOM dan US FDA telah menerbitkan EUA molnupiravir untuk pasien COVID-19 dewasa derajat ringan-sedang yang memiliki risiko tinggi mengalami perburukan.[130,132] Penjelasan lebih lanjut terkait EUA molnupiravir oleh BPOM dapat dilihat di *fact sheet for health care providers* melalui *website* pionas.pom.go.id.
2. MHRA memberikan CMA molnupiravir untuk pengobatan pasien COVID-19 dewasa yang memiliki setidaknya 1 (satu) faktor risiko mengalami perburukan.[133]
3. EMA masih mereviu data efektivitas molnupiravir untuk pengobatan COVID-19, namun telah mengeluarkan *advice on treatments* untuk COVID-19.[134]

4. *Therapeutic Goods Administration* (TGA) Australia memberikan *provisional approval* molnupiravir untuk pengobatan pasien COVID-19 dewasa yang tidak memerlukan inisiasi oksigen dan berisiko mengalami perburukan (rawat inap atau kematian).[106]

b. Indikasi

Berdasarkan EUA BPOM untuk COVID-19

Molnupiravir digunakan untuk pengobatan pasien COVID-19 dewasa (≥18 tahun) derajat ringan-sedang yang tidak memerlukan terapi suplementasi oksigen dan memiliki risiko perburukan menjadi COVID-19 derajat berat.[130]

Berdasarkan Manajemen Klinis Tata Laksana COVID-19 di Fasyankes

Molnupiravir digunakan untuk pengobatan pasien COVID-19 dewasa derajat ringan-sedang dan memiliki 1 faktor risiko untuk menjadi COVID-19 gejala berat (misalnya hipertensi, diabetes melitus, penyakit paru kronik, penyakit jantung coroner, obesitas, dan lain-lain).[8]

c. Kontraindikasi

1) Hipersensitivitas terhadap molnupiravir atau komponen lainnya dalam kapsul molnupiravir
2) Wanita hamil[130]

d. Mekanisme Kerja

Molnupiravir merupakan *prodrug* dengan aktivitas antivirus terhadap SARS-CoV-2. Molnupiravir dimetabolisme menjadi *cytidine nucleoside analogue* (*N-hydroxycytidine*/NHC) yang didistribusikan ke dalam sel dan mengalami fosforilasi membentuk *ribonucleoside triphosphat*e (NHC-TP) yang aktif secara farmakologi. Penggabungan NHC-TP (sebagai NHC-monofosfat [NHC-MP]) ke dalam RNA SARS-CoV-2 oleh RNA polimerase virus (nsp12) menghasilkan akumulasi *error* dalam genom virus yang menyebabkan penghambatan replikasi. Mekanisme kerja ini (dikenal sebagai *viral error*

catastrophe atau *viral lethal mutagenesis*) didukung oleh data biokimia dan kultur sel, studi infeksi SARS-CoV-2 pada hewan coba, dan analisis urutan genom SARS-CoV-2 pada subjek manusia yang diberikan molnupiravir.[130]

e. Dosis

Berdasarkan EUA BPOM untuk COVID-19

Dosis pada pasien dewasa adalah 800 mg (empat kapsul molnupiravir 200 mg) diminum setiap 12 jam selama 5 hari. Molnupiravir diminum sesegera mungkin setelah terkonfirmasi COVID-19 dan 5 hari sejak timbulnya gejala. Molnupiravir tidak disetujui untuk digunakan lebih dari 5 hari berturut-turut karena khasiat dan keamanannya belum terbukti.[2]

Jika pasien melewatkan dosis molnupiravir dalam waktu 10 jam dari waktu yang seharusnya, pasien harus meminumnya sesegera mungkin dan melanjutkan jadwal pemberian dosis yang normal. Jika pasien melewatkan dosis lebih dari 10 jam, pasien tidak boleh meminum dosis yang terlewat, namun meminum dosis berikutnya sesuai jadwal. Pasien tidak boleh menggandakan dosis untuk mengganti dosis yang terlewat tersebut.[130]

Jika pasien dirawat inap setelah memulai pengobatan molnupiravir, pasien dapat menyelesaikan pengobatan selama 5 hari penuh sesuai pertimbangan tenaga kesehatan.[130]

Berdasarkan Manajemen Klinis Tata Laksana COVID-19 di Fasyankes

Pasien dewasa

Lihat Tabel 2. Tata Laksana Klinis Pasien Dewasa yang Terkonfirmasi COVID-19 pada BAB III.

Penggunaan pada populasi khusus

i. Wanita yang berpotensi hamil

Wanita yang berpotensi hamil harus menggunakan kontrasepsi yang efektif selama pengobatan dan selama 4 hari setelah dosis terakhir Molnupiravir.[130]

ii. Kehamilan

Belum ada data penggunaan molnupiravir pada ibu hamil. Studi pada hewan telah menunjukkan toksisitas reproduksi. Pemberian molnupiravir oral pada tikus hamil selama periode organogenesis menyebabkan kematian embriofetal dan teratogenisitas pada 7,5 kali paparan NHC manusia pada *recommended human dose* (RHD) dan mengurangi pertumbuhan janin ≥2,9 kali paparan *human N-hydroxycytidine* (NHC) pada RHD. Pemberian molnupiravir oral pada kelinci selama periode organogenesis mengakibatkan penurunan berat badan janin pada 18 kali paparan NHC manusia pada RHD. Batas keamanan *No Observed Adverse Effect Level* (NOAEL) untuk paparan NHC berturut-turut adalah 0,8 kali dan 6,5 kali RHD pada tikus dan kelinci. Meskipun toksisitas maternal teramati pada tikus dan kelinci di semua tingkat dosis saat toksisitas pada perkembangan terjadi, efek terkait zat tidak dapat dikesampingkan. Molnupiravir dikontraindikasikan selama kehamilan, serta tidak direkomendasikan penggunaannya pada wanita usia reproduktif tanpa kontrasepsi.[130]

iii. Wanita menyusui

Tidak diketahui apakah molnupiravir atau salah satu komponennya terdapat dalam ASI, memengaruhi produksi ASI, atau memiliki efek pada bayi yang disusui. Penelitian terkait laktasi pada hewan belum dilakukan.[130]

Berdasarkan potensi efek samping molnupiravir yang merugikan pada bayi yang disusui, menyusui harus dihentikan selama pengobatan dan selama 4 hari setelah dosis terakhir molnupiravir.[130]

iv. Pria

Meskipun risikonya dianggap rendah, uji non-klinik untuk menilai sepenuhnya potensi molnupiravir pada pria yang menggunakan molnupiravir belum selesai. Individu yang aktif secara seksual dengan pasangan yang berpotensi hamil dianjurkan untuk menggunakan metode kontrasepsi dengan benar dan konsisten selama pengobatan dan setidaknya 3 bulan setelah dosis terakhir molnupiravir. Risiko penggunaan lebih dari 3 bulan setelah dosis terakhir molnupiravir belum diketahui.[130]

v. Fertilitas

Belum ada data pada manusia tentang efek molnupiravir terhadap kesuburan. Tidak ada efek kesuburan pada tikus betina atau jantan berturut-turut sekitar 2 dan 6 kali paparan NHC pada RHD.[130]

vi. Anak

Molnupiravir tidak disetujui untuk disetujui penggunaannya pada pasien <18 tahun. Toksisitas pada tulang dan tulang rawan diamati dalam studi toksikologi dosis berulang selama 3 bulan pada tikus. Keamanan dan khasiat molnupiravir belum ditetapkan pada pasien anak.[130]

vii. Lansia

Berdasarkan studi MOVe-OUT, tidak ada perbedaan keamanan dan tolerabilitas antara pasien berusia ≥65 tahun dan pasien yang lebih muda yang menggunakan molnupiravir. Tidak ada penyesuaian dosis yang direkomendasikan berdasarkan usia. Farmakokinetik NHC serupa pada pasien lansia dibandingkan dengan pasien yang lebih muda.[130]

viii. Gangguan ginjal dan hati

Pasien dengan gangguan ginjal berat, riwayat virus hepatitis B (HBV) atau hepatitis C (HCV) dengan sirosis, penyakit hati stadium akhir, karsinoma

hepatoseluler, peningkatan *aspartate aminotransferase* (AST) dan/atau *alanine aminotransferase* (ALT) >3 kali batas atas normal dikeluarkan dari uji klinik. Molnupiravir harus digunakan secara hati-hati pada pasien dengan kerusakan ginjal dan hati yang berat.[130]

f. Interaksi Obat

Belum ada interaksi obat yang teridentifikasi berdasarkan data yang tersedia untuk UEA molnupiravir. Belum ada uji klinis interaksi obat molnupiravir dengan pengobatan yang diberikan bersamaan, termasuk pengobatan lain untuk COVID-19 derajat ringan-sedang. Berdasarkan studi *in vitro*, molnupiravir dan NHC bukan substrat enzim CYP atau transporter P-gp dan BCRP manusia. Molnupiravir dan NHC bukan penghambat CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, atau penghambat OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K, MRP2, MDR1, BCRP, atau penginduksi CYP1A2, 2B6, dan 3A4.[130]

g. Peringatan dan Perhatian

1. Sebelum memulai pengobatan molnupiravir, perlu dipertimbangkan risiko dan manfaat yang telah diketahui dan masih potensial.[130]
2. Berdasarkan temuan pada studi reproduksi hewan, molnupiravir dapat menyebabkan gangguan janin bila diberikan kepada individu hamil. Belum ada data pada manusia terkait penggunaan molnupiravir pada individu hamil untuk menilai risiko cacat lahir, keguguran atau efek merugikan pada ibu atau janin. Oleh karena itu, molnupiravir dikontraindikasikan penggunaannya selama kehamilan.[130]
3. Wanita yang berpotensi hamil harus menggunakan kontrasepsi yang efektif selama pengobatan dan selama 4 hari setelah dosis terakhir molnupiravir.[130]

h. Efek Samping

Efek samping yang paling umum dilaporkan selama pengobatan dengan 800 mg setiap 12 jam selama 5 hari dan setelah 14 hari sejak dosis terakhir adalah diare, mual, pusing, dan sakit kepala dengan derajat 1 (ringan) atau derajat 2 (sedang).[130]

5. PROKSALUTAMID

Tablet 100 mg

Status:

Kelompok D

a. Pendahuluan

Proksalutamid adalah antagonis reseptor androgen nonsteroid generasi kedua yang lebih poten dibandingkan antiandrogen lainnya, seperti enzalutamid atau bikalutamid. Obat ini sebelumnya dikembangkan untuk pengobatan kanker prostat dan payudara dan kini sedang diuji klinik untuk pengobatan COVID-19.[135]

Laporan WHO menunjukkan bahwa progresi penyakit dan persentase kematian pada laki-laki akibat COVID-19 lebih besar dibandingkan pada perempuan.[136] Berdasarkan temuan tersebut diperoleh hipotesis terkait potensi peranan androgen dalam patofisiologi penyakit tersebut.[137]

Saat ini terdapat 5 studi efikasi dan keamanan proksalutamid dalam pengobatan COVID-19 yang terdaftar pada clinicaltrials.gov.[138] Beberapa diantaranya telah memberikan hasil dan dipublikasi sebagai berikut:

1) Uji klinik dengan desain acak, tersamar ganda, prospektif dilakukan pada pasien COVID-19 dewasa (128 laki-laki dan 108 perempuan) dengan derajat ringan-sedang dan tidak dirawat inap. Hasil studi menunjukkan pemberian proksalutamid 200 mg sekali sehari dapat mempercepat *viral clearance* pada hari ke-7 dibandingkan placebo (82% vs 31%; p<0,001). Selain

itu, waktu untuk remisi klinis berkurang secara signifikan pada kelompok proksalutamid dibandingkan placebo (4,2 ± 5,4 hari vs 21,8 ± 13 hari; p <0,001).[139]

2) Uji klinik fase III Proxa-Rescue AndroCoV dilakukan dengan desain acak, tersamar ganda, prospektif, dan berpembanding placebo. Studi tersebut melibatkan 778 subjek dewasa laki-laki dan perempuan yang dirawat inap dan mengalami perburukan penyakit saat diacak, serta mendapatkan terapi standar tanpa antivirus. Hasil studi menunjukkan bahwa pemberian 300 mg proksalutamid sekali sehari selama 14 hari dapat:
   a) meningkatkan *recovery rate* pada hari ke-14, yaitu sebesar 121% lebih tinggi dibandingkan plasebo (proksalutamid vs plasebo: 81,1% vs 36,6%; *Recovery ratio* [RecR]= 2,21; 95% CI= 1,92–2,56; p<0,0001), dan 81% lebih tinggi pada hari ke-28 (98,1% vs 47,6%; RecR= 1,81; 95% CI, 1,61-2,03; p<0.0001).
   b) menurunkan jumlah kematian karena berbagai penyebab (*all caused mortality*) sebesar 80% lebih rendah dibandingkan plasebo pada hari ke-14 [8,0% vs 39,2%; *Risk ratio* (RR)= 0,20; 95% CI 0,14-0,29; p<0,0001] dan 78% lebih rendah pada hari ke-28 (10,6% vs 48,2%; RR= 0,22; 95% CI 0,16-0,30).
   c) mempersingkat masa rawat inap pasca randomisasi (median: 5 hari; *interquartile range* [IQR]: 3-8) dibandingkan kelompok plasebo (median=9 hari; IQR=6-14; p<0,0001).

   Hasil studi juga menunjukkan bahwa tidak terdapat perbaikan bermakna dalam hal tingkat kesembuhan dan kematian pada pasien yang tidak memerlukan oksigen. Sementara itu, pada pasien yang memerlukan oksigen menunjukkan perbaikan yang bermakna

(p<0,0001 untuk seluruh luaran).[135]

3) Uji klinik fase III dengan desain acak, tersamar ganda, dan berpembanding plasebo pada 268 pasien COVID-19 derajat ringan, laki-laki usia >18 tahun yang tidak dirawat inap, menunjukkan bahwa pemberian proksalutamid 200 mg 1x sehari selama 7 hari dapat menurunkan tingkat rawat inap pada hari ke-30, yaitu 2,2% pada kelompok proksalutamid dan 26,1% pada kelompok plasebo *(*RR=0,09; 95%CIn0,03–0,27).[140] Namun publikasi studi ini masih dalam proses reviu mengingat adanya *expression of concern*.[141]

Berdasarkan hasil uji klinik tersebut, pada 16 Juli 2021, *Ministry of Public Health and Social Welfare* (MSPBS) Paraguay menerbitkan EUA proksalutamid untuk mengobati pasien COVID-19 yang dirawat inap.[142]

b. Indikasi sesuai Uji Klinik

1) Pengobatan COVID-19 yang dirawat inap.[135]
2) Pengobatan COVID-19 derajat ringan-sedang yang tidak dirawat inap.[139,140]

c. Kontraindikasi

Hipersensitif terhadap zat aktif atau salah satu eksipien.[5]

d. Mekanisme Kerja

Proksalutamid adalah generasi kedua antagonis reseptor androgen (RA). Obat ini memiliki dual mekanisme dalam menekan RA. Selain menjadi antagonis langsung RA, proksalutamid juga dapat menurunkan regulasi (*down-regulate*) ekspresi RA. Mekanisme yang kedua tersebut tidak ada atau kecil pada bikalutamid atau enzalutamid. Dengan adanya dual mekanisme ini, diharapkan proksalutamid dapat lebih efektif dan kurang toksik dibandingkan obat antagonis reseptor androgen lainnya.[143]

Down-regulation kompleks proksalutamid-RA akan menurunkan ekspresi protein *transmembrane protease serine* 2 (TMPRSS2) serta protein reseptor ACE2 pada

permukaan sel epitel paru dan sel jantung. TMPRSS2 adalah enzim yang memecah dan mengaktifkan protein *spike* SARS-CoV-2 sebelum berikatan dengan reseptor ACE2 yang merupakan reseptor dari protein *spike* SARS-CoV. Ikatan tersebut berupa *fusion* yang menyebabkan masuknya mRNA virus ke dalam sel inang. Dengan adanya *down* regulasi terhadap protein TMPRSS2 dan protein reseptor ACE2 di permukaan sel epitel paru, maka proksalutamid dapat mengurangi masuknya mRNA virus SARS-COV-2 ke dalam sel epitel paru inang. Dengan demikian, proksalutamid dapat mengurangi infeksi oleh SARS-COV-2 sehingga merupakan obat yang berpotensi untuk pengobatan COVID-19.[135,137,139,140,143]

Proksalutamid juga berperan penting dalam regulasi inflamasi. Proksalutamid menghambat aktivasi makrofag dan pelepasan sitokin inflamasi dari makrofag, serta menyebabkan *down-regulation* sintesis protein inflamasi, yaitu iNOS (*inducible nitric oxide synthase*) dan TNF (*Tumor Necrosis Factor*). Akibatnya, terjadi penurunan CRP (suatu biomarker inflamasi) dan ferritin (biomarker keparahan COVID-19), penurunan badai sitokin, dan penurunan kematian oleh COVID-19.[144]

e. Dosis

1) Dosis proksalutamid berdasarkan uji klinik:
   a) 200 mg/hari diberikan selama 7 hari untuk pasien dengan gejala ringan rawat jalan[139,140,144]; atau
   b) 300 mg/hari diberikan selama 14 hari untuk pasien dengan gejala sedang dan berat rawat inap.[145,146,147]
2) Populasi khusus
   a) Anak: belum ada studi pada usia <18 tahun.
   b) Usia lanjut: penyesuaian dosis pada usia lanjut tidak diperlukan.
   c) Gangguan ginjal: belum ada studi efek proksalutamid pada ginjal.
   d) Gangguan Hepatik: belum ada studi efek

proksalutamid pada hati.[143]

f. Peringatan dan Perhatian

Belum ada informasi.

g. Interaksi Obat

1) Proksalutamid tidak menunjukkan hambatan bermakna pada CYP1A2 dan CYP2E1, hambatan lemah pada CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, dan CYP3A (midazolam), dan hambatan bermakna pada CYP3A4 (testosteron).
2) Potensi induksi CYP3A4 dari proksalutamid teramati pada kadar 10 μM. Tidak ada efek induksi terhadap CYP1A2 dan CYP2B6 yang teramati pada level aktivitas enzim.
3) Pemberian proksalutamid bersamaan dengan *inducer* dan penghambat kuat/sedang CYP3A4, serta substrat CYP3A4/CYP2D yang indeks terapinya sempit, harus dilakukan secara hati-hati.[143]

h. Efek Samping

Berdasarkan data beberapa RCT, pasien pada kelompok proksalutamid lebih banyak melaporkan *treatment-emergent adverse events* (TEAE) terkait gangguan saluran cerna dibandingkan plasebo, seperti diare, mual, nyeri abdominal, muntah, ketidaknyamanan abdominal, dispepsia, dan *heartburn.*[135,139,140]

B. ANTIINFLAMASI

Pasien COVID-19 derajat berat dapat mengalami respons inflamasi sistemik yang dapat menyebabkan cedera paru dan disfungsi sistem berbagai organ. Efek anti-inflamasi yang kuat dari kortikosteroid diharapkan dapat mencegah atau mengurangi efek tersebut.[3]

Kortikosteroid diketahui sebagai obat yang berpotensi efektif untuk penanganan COVID-19 dan telah banyak diteliti dalam uji klinik dan dicantumkan pada pedoman penanganan COVID-19 di beberapa negara. WHO juga telah menerbitkan rekomendasi penggunaan kortikosterod

sistemik untuk pasien COVID-19 derajat berat dan kritis, namun tidak merekomendasikan penggunaannya untuk pasien derajat ringan atau sedang.[5,73,148]

GDG WHO melakukan reviu terhadap 8 uji klinik acak berpembanding (7.184 pasien) yang mengevaluasi kortikosteroid sistemik dibandingkan dengan perawatan standar untuk pengobatan COVID-19. Tujuh di antara studi tersebut melaporkan data kematian berdasarkan subkelompok keparahan penyakit, sedangkan satu studi, GLUCOCOVID, tidak melaporkan data kematian. Penggunaan kortikosteroid transdermal atau secara inhalasi tidak dinilai, demikian juga regimen dosis tinggi atau penggunaan jangka panjang, atau sebagai profilaksis.[5]

Studi meta analisis dilakukan oleh WHO *Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies* (REACT) *Working Group* terhadap 7 uji klinik RCT dengan total subjek 1.703 pasien COVID-19 derajat kritis dengan atau tanpa ventilasi mekanik invasif. Tujuan studi tersebut adalah untuk mengetahui hubungan pemberian kortikosteroid (deksametason, hidrokortison, dan metilprednisolon) dibandingkan terapi standar atau plasebo terhadap kematian (*all-cause mortality*) pada hari ke-28. Hasil studi menunjukkan kematian pada kelompok kostikosteroid sebanyak 222 dari 678 pasien dan pada kelompok terapi standar/plasebo sebanyak 425 dari 1.025 pasien (*Odd Ratio* [OR]=0,66; 95%CI=0,53-0,82; p <0,001 berdasarkan *fixed-effect meta-analysis*). Efek samping serius di 6 uji klinik, yaitu kelompok kortikosteroid sebanyak 64 kejadian pada 354 pasien dan kelompok terapi standar/plasebo sebanyak 80 kejadian pada 342 pasien. Kesimpulan studi tersebut adalah pemberian kortikosteroid sistemik pada pasien COVID-19 derajat kritis dapat menurunkan kematian pada hari ke-28 dibandingkan terapi standar/plasebo.[5,149]

Rekomendasi yang diberikan oleh WHO terkait penggunaan kortikosteroid untuk COVID-19 kurang jelas

untuk populasi pasien yang belum diteliti, misalnya pasien anak, tuberkulosis, atau *immunocompromised*. Untuk pasien yang kontraindikasi terhadap kortikosteroid, misalnya menderita diabetes mellitus atau *immunocompromised*, penggunaan kortikosteroid jangka pendek dapat dipertimbangkan jika memang diperlukan untuk pengobatan COVID-19 derajat berat hingga kritis.[5]

Perlu diingat bahwa kortikosteroid memiliki harga yang terjangkau, mudah diperoleh, mudah digunakan, serta digunakan dalam jangka pendek (7-10 hari) sehingga cukup aman. Hal lain yang perlu diperhatikan adalah kortikosteroid tidak boleh diberikan pada pasien COVID-19 derajat ringan hingga sedang, mekipun pasien dirawat inap. Akan tetapi, jika pasien COVID-19 tersebut kondisinya memburuk, kortikosteroid sistemik dapat diberikan. Perlu pertimbangan dokter penanggung jawab jika pasien COVID-19 mengalami derajat ringan hingga sedang, namun terdapat pneumonia.[5]

1. DEKSAMETASON
Tablet 0,5 mg, 0,75 mg
Injeksi 0,5 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 6,5 mg/ml
Status:
Kelompok B, C

a. Pendahuluan

Deksametason adalah kortikosteroid golongan glukokortikoid yang mempunyai efek antiinflamasi yang poten. Efikasi deksametason untuk pengobatan COVID-19 diteliti pada studi RECOVERY dengan mengacak 6.425 pasien rawat inap dengan perbandingan 1:2, yaitu kelompok uji terdiri dari 2.104 pasien yang menerima deksametason (dosis 6 mg 1x sehari selama 7-10 hari) dan perawatan biasa, atau kelompok kontrol terdiri dari 4.321 pasien yang menerima perawatan standar. Pada saat randomisasi, 16% (1.007 pasien) menggunakan ventilator mekanis invasif atau ECMO, 60% (3.883 pasien)

menerima hanya oksigen (dengan atau tanpa ventilator non-invasif) dan 24% (1.535 pasien) tidak menerima keduanya.[5,69]

Hasil dari studi RECOVERY tersebut menunjukkan sebanyak 482 pasien (22,9%) pada kelompok deksametason dan 1.110 (25,7%) pada kelompok kontrol meninggal pada hari ke-28 (*age-adjusted Rate Ratio* [RR]=0,83; 95%CI=0,75-0,93; p<0.001). Mortalitas pada hari ke-28 pada pasien kritis yang mendapat ventilator mekanik invasif atau ECMO pada kelompok uji dibandingkan kontrol sebesar 29,3% vs 41,4% (RR=0,64; 95%CI=0,51%-0,81%), pada pasien gejala berat yang hanya mendapat oksigen dengan atau tanpa ventilator non-invasif sebesar 23,3% vs 26,2% (RR=0,82; 95%CI=0,72%-0,94%), sedangkan pada pasien yang tidak mendapat oksigen tambahan (gejala tidak berat) sebesar 17,8% vs 14,0% (RR=1,19; 95%CI=0,91%-1,55%). Hasil tersebut menunjukkan deksametason menurunkan tingkat kematian pada pasien COVID-19 derajat berat hingga kritis, namun tidak efektif pada derajat ringan hingga sedang.[69]

Pada studi *COVID-19 Dexamethasone* (CoDEX), 299 pasien COVID-19 derajat sedang atau berat diacak 1:1 ke dalam kelompok yang mendapat deksametason intravena 20 mg sehari intravena selama 5 hari, diikuti dengan 10 mg sehari intravena bersama perawatan standar (151 pasien) dan kelompok yang diberikan perawatan standar saja (148 pasien). Hasil studi menunjukkan deksametason meningkatkan hari bebas ventilator dari 4,0 hari menjadi 6,6 hari (p=0,04) pada 28 hari pertama.[150]

Saat ini, EMA telah memberikan *Conditional Marketing Authorization* (CMA) pada deksametason untuk pasien COVID-19 dewasa dan remaja (usia ≥12 tahun dan BB ≥40 kg) yang membutuhkan suplementasi oksigen.[73]

Selain itu, pada panduan penanganan COVID-19 di beberapa negara, di antaranya Indonesia[8], Australia[151], Inggris[152], Amerika Serikat[3], Jepang[153] dan Kanada[154], deksametason direkomendasikan untuk pasien COVID-19 dewasa yang dirawat inap dan membutuhkan terapi suplementasi oksigen, termasuk ventilasi mekanik.

b. Indikasi

Sebagai Obat Terdaftar

1) Gangguan endokrin;
2) penyakit rematik;
3) sebagai terapi ajuvan jangka pendek, misalnya pada *rheumatoid arthritis*, *ankylosing spondylitis;*
4) penyakit kolagen;
5) selama eksaserbasi atau sebagai terapi pemeliharaan pada *systemic lupus erythematosus*;
6) penyakit dermatologi;
7) kondisi alergi;
8) untuk mengontrol kondisi alergi serius yang resistan terhadap obat konvensional, seperti penyakit mata, asma bronkial dan dermatitis;
9) penyakit mata;
10) gangguan hematologi;
11) penyakit neoplastik;
12) keadaan edema;
13) penyakit saluran cerna;
14) edema serebral;
15) uji diagnostik hiperfungsi adrenokortikal.[155]

Berdasarkan Manajemen Klinis Tata Laksana COVID-19 di Fasyankes

Rekomendasi indikasi penggunaan deksametason sebagai berikut:

1) pasien COVID-19 anak dan dewasa derajat berat-kritis, yang membutuhkan oksigen aliran tinggi, ventilasi noninvasif, ventilasi mekanik, atau ECMO;
2) Pasien COVID-19 dewasa derajat sedang-berat dengan

kehamilan yang dirawat inap; dan
3) Pasien COVID-19 anak berusia 0-19 tahun yang dirawat inap di rumah sakit, serta memenuhi definisi kasus standar MIS-C dan kriteria diagnostik penyakit kawasaki.[8]

c. Kontraindikasi

1) Ulkus gastrik atau duodenal;
2) TBC aktif;
3) infeksi jamur sistemik;
4) infeksi virus tertentu, misalnya varisela dan herpes genitalis;
5) glaukoma;
6) hipersensitif terhadap deksametason dan glukortikoid lainnya;
7) mendapat vaksin hidup/dilemahkan.[155]

d. Mekanisme Kerja

Deksametason adalah glukokortikoid sintetik yang mempunyai efek antiinflamasi yang poten, sehingga menimbulkan efek imunosupresi yang kuat. Selain itu, deksametason memiliki efek metabolik yang besar dan beragam. Deksametason tidak mempunyai sifat meretensi natrium seperti hidrokortison. Di tingkat molekular, deksametason berdifusi melalui membran sel dan membentuk kompleks dengan protein reseptor di sitoplasma. Kompleks steroid-reseptor tersebut akan masuk ke dalam nukleus dan memengaruhi transkripsi mRNA yang kemudian akan mengalami translasi menjadi protein.[155]

e. Dosis

Untuk COVID-19

Lihat Tabel 2 Tata Laksana Klinis Pasien Dewasa yang terkonfirmasi COVID-19 dan Tabel 6 Dosis Obat Potensial yang dapat Digunakan untuk Pasien COVID-19 Anak pada BAB III.

f. Peringatan dan Perhatian

1) Pasien dengan kondisi berikut harus diawasi:
   a) osteoporosis, karena glukokortikoid memiliki efek negatif terhadap keseimbangan kalsium (meningkatkan ekskresi kalsium);
   b) riwayat gangguan psikosis; karena kortikosteroid dapat menimbulkan gangguan psikis;
   c) infeksi tuberkulosis, jamur, virus karena kortikosteroid merupakan imunosupresan sehingga dapat mengaktifkan infeksi tersebut;
   d) infeksi parasit tertentu, misalnya amoeba, cacing pita, karena kortikosteroid merupakan imunosupresan sehingga dapat mengaktifkan penyakit tersebut;
   e) herpes simpleks pada mata karena kortikosteroid dapat menimbulkan perforasi kornea; dan
   f) kolitis ulseratif: dapat terjadi perforasi, abses, diverkulitis, ulkus peptikum.
2) Pemberian vaksin hidup merupakan kontraindikasi karena kortikosteroid merupakan imunosupresan.
3) Setelah pemberian secara parenteral, kemungkinan dapat terjadi reaksi anafilaktik serius, seperti edema glotis dan bronkospasme, khususnya pada pasien yang memiliki riwayat hipersensitif.
4) Dosis besar sebaiknya diberikan bersama makanan atau antasida untuk mencegah terjadinya ulkus peptikum.

Penggunaan pada kondisi hamil dan menyusui

Deksametason dapat melewati plasenta. Terdapat indikasi efek bahaya glukokortikoid terhadap fetus berdasarkan uji pada hewan karena dapat menyebabkan abnormalitas pada perkembangan fetus termasuk *cleft palate* atau bibir sumbing dan efek pada perkembangan otak. Namun, pada manusia belum ada bukti yang mapan bahwa glukokortikoid sistemik dapat menyebabkan

peningkatan kejadian abnormalitas kongenital. Pasien dengan kehamilan normal dapat diberi obat ini seakan-akan dalam kondisi non-gravid. Pasien dengan preeklamsia atau retensi cairan harus diawasi dengan ketat. Terdapat risiko (teoritis) hipoadrenalisme pada neonatus setelah pemberian glukokortikoid prenatal. Namun, hal ini dapat ditangani setelah proses melahirkan dan jarang menimbulkan efek yang serius secara klinis.

Tidak ada data yang menunjukkan deksametason diekskresikan dalam ASI. Namun, kortikosteroid diekskresi ke dalam ASI dan dapat menekan pertumbuhan, mengganggu produksi kortikosteroid endogen, dan efek tidak diinginkan lainnya. Oleh karena itu, pemberian ASI tidak dianjurkan selama terapi deksametason.[155]

g. Interaksi Obat

1) Pasien yang diberi terapi glukokortikoid dan obat berikut harus diawasi:
   a) diuretik dan/atau digoksin, karena dapat meningkatkan hilangnya kalium (hal ini menjadi risiko khususnya pada pasien yang mengkonsumsi digoksin, karena hipokalemia meningkatkan toksisitas obat ini);
   b) antidiabetes, karena glukokortikoid dapat mengganggu toleransi glukosa sehingga meningkatkan kebutuhan dosis obat antiabetes;
   c) *Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs* (NSAID), karena kejadian dan/atau keparahan ulkus gastrointestinal dapat meningkat; dan
   d) antikoagulan oral, karena glukokortikoid dapat meningkatkan kebutuhan dosis obat tersebut.
2) Glukokortikoid berkurang khasiatnya jika diberikan bersama obat yang menginduksi enzim hati, seperti rifampisin, barbiturat, fenitoin dan pirimidon karena kadarnya dalam darah menurun.[155]

h. Efek Samping

1) Efek samping glukokortikoid sistemik jarang terjadi jika dosis tinggi diberikan dalam jangka pendek. Namun, ulkus gastrik dan duodenal disertai kemungkinan perforasi dan pendarahan dapat terjadi sesekali.
2) Efek samping berikut ini diasosiasikan dengan terapi glukokortikoid sistemik jangka panjang dengan dosis biasa (tidak tinggi):
   a) gangguan endokrin dan metabolik: *Cushing syndrome*, hirsutisme, ketidakteraturan menstruasi, *premature epiphyseal closure*, ketidakresponsifan adrenokortikal sekunder, penurunan toleransi glukosa, keseimbangan negatif nitrogen dan kalsium;
   b) efek muskuloskeletal: miopati, osteoporosis, nekrosis aseptik pada ujung atas tulang femur dan tulang humerus;
   c) efek gastrointestinal: ulkus gastrik dan duodenal, perforasi dan perdarahan, distensi abdominal;
   d) efek dermatologi: gangguan penyembuhan luka, atrofi kulit, perdarahan ringan di bawah kulit, eritema, peningkatan keringat;
   e) efek sistem saraf pusat: gangguan psikis mulai dari euforia hingga manifestasi psikotik, konvulsi, pseudomotor serebri, vertigo, sakit kepala;
   f) efek pada mata: glaukoma, peningkatan tekanan intraokular, katarak subkapsular posterior; dan
   g) efek imunosupresif: meningkatkan kepekaan terhadap infeksi, menurunkan respons terhadap vaksinasi dan uji kulit.
3) Reaksi hipersensitif dapat muncul sesekali.
4) Sensasi terbakar atau kesemutan yang bersifat sementara, terutama di area perineal, dapat muncul setelah pemberian injeksi intravena kortikosteroid

dalam dosis besar.

5) Efek samping lokal, termasuk bekas di sekitar area yang diinjeksi dan kerusakan sendi pada artropati *Charcot.*[155]

2. METILPREDNISOLON

Tablet 4 mg, 8 mg,16 mg

Serbuk injeksi terliofilisasi 125 mg, 500 mg

Status:

Kelompok B, C

a. Indikasi

Sebagai obat terdaftar

Secara umum, diindikasikan untuk alergi, serta gangguan atau penyakit yang membutuhkan glukokortikoid.[156]

Berdasarkan Manajemen Klinis Tata Laksana COVID-19 di Fasyankes

Rekomendasi indikasi penggunaan metilprednisolon sebagai berikut:

1) Pasien COVID-19 anak dan dewasa derajat berat atau kritis, yang membutuhkan oksigen aliran tinggi, ventilasi noninvasif, ventilasi mekanik, atau ECMO; dan
2) Pasien COVID-19 anak berusia 0-19 tahun yang dirawat inap di rumah sakit, serta memenuhi definisi kasus standar MIS-C dan kriteria diagnostik penyakit kawasaki.[8]

b. Kontraindikasi

1) Infeksi jamur sistemik.
2) Hipersensitivitas yang diketahui terhadap kandungan obat.
3) Pemberian vaksin hidup atau yang dilemahkan dikontraindikasikan pada pasien yang menerima kortikosteroid dosis imunosupresif.
4) Ulkus gastrik atau duodenal, TBC aktif.[156]

c. Mekanisme Kerja

Glukokortikoid sebagai antiinflamasi menurunkan dan mencegah respons jaringan terhadap proses inflamasi, sehingga mengurangi gejala inflamasi tanpa memengaruhi penyebab yang mendasarinya. Glukokortikoid menghambat akumulasi sel inflamasi, termasuk makrofag dan leukosit di lokasi inflamasi. Metilprednisolon juga menghambat fagositosis, pelepasan enzim lisosom, dan sintesis atau pelepasan beberapa mediator inflamasi kimia. Meskipun mekanisme yang tepat belum sepenuhnya diketahui, mekanisme yang berkontribusi secara signifikan terhadap efek ini termasuk penghambatan kerja faktor penghambat makrofag, penghambatan lokalisasi makrofag, penurunan dilatasi dan permeabilitas kapiler yang meradang dan pengurangan perlekatan leukosit pada endotel kapiler, penghambatan migrasi leukosit dan pembentukan edema, dan peningkatan sintesis lipomodulin (makrokortin), yaitu penghambat pelepasan asam arakidonat yang dimediasi fosfolipase A_2 dari membran fosfolipid, yang selanjutnya menghambat sintesis mediator inflamasi turunan asam arakidonat (prostaglandin, tromboksan dan leukotrien).[157] Kesemuanya ini menimbulkan efek imunosupresi.

d. Dosis

Untuk COVID-19

Lihat Tabel 2 Tata Laksana Klinis Pasien Dewasa yang terkonfirmasi COVID-19 dan Tabel 6 Dosis Obat Potensial yang dapat Digunakan untuk Pasien COVID-19 Anak pada BAB III.

e. Peringatan dan Perhatian

1) Efek imunosupresan/peningkatan kerentanan terhadap infeksi

Kortikosteroid meningkatkan kerentanan terhadap infeksi, menutupi beberapa tanda infeksi dan dapat menimbulkan infeksi baru selama

penggunaannya. Kemungkinan dapat terjadi penurunan resistansi dan ketidakmampuan untuk melokalisasi infeksi ketika menggunakan kortikosteroid.

2) Sistem imun

Dapat menimbulkan reaksi alergi (misalnya angioedema). Perlu dilakukan tindakan pencegahan, terutama bila pasien memiliki riwayat alergi terhadap obat apapun.

3) Endokrin

Glukokortikoid dapat menimbulkan atau memperburuk sindroma *Cushing*, sehingga harus dihindari pada pasien penyakit *Cushing*.

Terdapat peningkatan efek kortikosteroid pada pasien dengan hipotiroidisme.

4) Metabolisme dan nutrisi

Perlu dipertimbangkan penggunaan kortikosteroid sistemik pada pasien diabetes mellitus (atau riwayat keluarga diabetes).

5) Psikiatri

Gangguan psikis dapat terjadi ketika digunakan kortikosteroid mulai dari euforia, insomnia, perubahan suasana hati, perubahan kepribadian, dan depresi berat hingga manifestasi psikotik yang nyata. Ketidakstabilan emosional atau kecenderungan psikotik yang ada juga dapat diperburuk oleh kortikosteroid.

6) Sistem saraf

Kortikosteroid harus digunakan dengan hati-hati pada pasien gangguan *seizure*, myastenia gravis.

Meskipun uji klinik terkontrol telah menunjukkan kortikosteroid efektif dalam mempercepat resolusi eksaserbasi akut *multiple sclerosis*, namun tidak menunjukkan bahwa kortikosteroid memengaruhi luaran atau riwayat penyakit. Studi menunjukkan

bahwa dosis kortikosteroid yang relatif tinggi diperlukan untuk menunjukkan efek yang signifikan.

7) Mata

Kortikosteroid harus digunakan dengan hati-hati pada pasien herpes simpleks okular karena kemungkinan perforasi kornea.

8) Jantung

Pada kasus gagal jantung kongestif pemberian kortikosteroid sistemik harus hati-hati, dan hanya jika benar-benar diperlukan.

9) Pembuluh darah

Trombosis termasuk tromboemboli vena telah dilaporkan terjadi setelah pemberian kortikosteroid. Oleh karena itu, kortikosteroid harus digunakan hati-hati pada pasien yang memiliki atau mungkin cenderung mengalami gangguan tromboemboli.

Kortikosteroid harus digunakan hati-hati pada pasien hipertensi.

10) Saluran pencernaan

Kortikosteroid dosis tinggi dapat menyebabkan pankreatitis akut.

Tidak ada kesepakatan universal tentang peranan kortikosteroid terhadap ulkus peptikum yang terjadi selama terapi, namun terapi glukokortikoid dapat menutupi gejala ulkus peptikum sehingga perforasi atau perdarahan dapat terjadi tanpa rasa sakit yang berarti. Terapi Glukokortikoid dapat menutupi gejala peritonitis atau gejala lain yang berhubungan dengan gangguan pencernaan seperti perforasi, obstruksi atau pankreatitis. Dalam kombinasi dengan NSAID, terjadi peningkatan risiko tukak saluran pencernaan.

Kortikosteroid harus digunakan hati-hati pada kolitis ulseratif non-spesifik jika ada kemungkinan terjadinya perforasi, abses atau infeksi piogenik lainnya, divertikulitis, anastomosis usus segar, tukak

peptik aktif atau laten.

11) Hepatobilier

Gangguan hepatobilier yang reversibel setelah penghentian terapi, namun tetap diperlukan pemantauan yang sesuai.

12) Muskuloskeletal

Miopati akut telah dilaporkan dengan penggunaan kortikosteroid dosis tinggi, paling sering terjadi pada pasien dengan gangguan transmisi neuromuskular (misalnya, miastenia gravis), atau pada pasien yang menerima terapi bersamaan dengan antikolinergik, seperti obat penghambat neuromuskular (misalnya, pancuronium). Miopati akut ini bersifat umum, melibatkan mata dan otot pernapasan, dan dapat menyebabkan quadriparesis. Peningkatan *creatine kinase* dapat terjadi. Perbaikan klinis atau pemulihan setelah penghentian kortikosteroid mungkin memerlukan waktu berminggu-minggu hingga bertahun-tahun.

13) Renal dan urinari

Diperlukan kehati-hatian pada pasien dengan sklerosis sistemik karena peningkatan kejadian krisis ginjal skleroderma telah diamati setelah pemberian kortikosteroid, termasuk metilprednisolon.

Diperlukan kehati-hatian dalam pemberian kortikosteroid pada pasien dengan insufisiensi ginjal.

14) Investigasi

Pembatasan diet garam dan suplemen kalium mungkin diperlukan. Semua kortikosteroid meningkatkan ekskresi kalsium.

15) Lainnya

Mengingat komplikasi pengobatan dengan glukokortikoid tergantung pada ukuran dosis dan durasi pengobatan, keputusan risiko/manfaat harus ditentukan pada setiap kasus individu terkait dosis

dan durasi pengobatan dan juga penggunaan terapi harian atau intermiten.

Harus digunakan dosis kortikosteroid serendah mungkin untuk suatu kondisi pengobatan dan jika dimungkinkan penurunan dosis harus dilakukan secara bertahap.

Diperlukan kehati-hatian dalam penggunaan aspirin dan agen antiinflamasi nonsteroid bersama dengan kortikosteroid.

Krisis *pheochromocytoma* yang dapat berakibat fatal, telah dilaporkan setelah pemberian kortikosteroid sistemik. Pemberian kortikosteroid kepada pasien yang dicurigai atau teridentifikasi *pheochromocytoma* hanya boleh diberikan setelah dilakukan evaluasi risiko/manfaat yang sesuai.[156]

Penggunaan pada anak

Kortikosteroid dosis tinggi dapat menyebabkan pankreatitis pada anak. Pasien yang menerima glukokortikoid dosis tinggi dapat mengalami gangguan *host defenses*, dan efek tersebut meningkatkan kerentanan terhadap infeksi jamur serta infeksi bakteri dan virus.[156]

Penggunaan pada kehamilan

Berdasarkan data hewan, pemberian kortikosteroid dalam dosis tinggi pada ibu hamil dapat menyebabkan malformasi yang fatal.

Mengingat belum ada studi metilprednisolon pada reproduksi manusia yang memadai, penggunaan obat ini selama kehamilan hanya setelah dilakukan penilaian yang cermat terhadap rasio manfaat-risiko terhadap ibu dan janin.

Kortikosteroid mudah melewati plasenta. Pada satu studi retrospektif ditemukan peningkatan kejadian berat badan rendah pada bayi yang lahir dari ibu yang menggunakan kortikosteroid. Pada manusia, risiko berat

badan rendah tampaknya terkait dengan dosis dan dapat diminimalkan dengan pemberian dosis kortikosteroid yang lebih rendah. Harus dilakukan monitoring dan evaluasi terkait tanda-tanda insufisiensi adrenal terhadap bayi yang lahir dari ibu yang menggunakan kortikosteroid dosis tinggi selama kehamilan, meskipun kejadian insufisiensi adrenal neonatal jarang terjadi pada bayi yang terpapar kortikosteroid di dalam rahim.

Tidak diketahui efek kortikosteroid pada persalinan.[156]

Penggunaan pada laktasi

Kortikosteroid diekskresikan dalam ASI dan ibu yang menggunakan obat ini tidak boleh menyusui. Penggunaan obat ini selama menyusui hanya setelah dilakukan penilaian yang cermat rasio manfaat-risiko untuk ibu dan bayi.[156]

f. Interaksi Obat

Metilprednisolon adalah substrat enzim sitokrom P450 (CYP) dan terutama dimetabolisme oleh enzim CYP3A4. CYP3A4 adalah enzim dominan dari subfamili CYP paling banyak di hati manusia dewasa. CYP3A4 mengkatalisis 6β-hidroksilasi steroid, metabolisme penting tahap I untuk kortikosteroid endogen dan sintetis. Banyak senyawa lain juga merupakan substrat CYP3A4, beberapa di antaranya telah terbukti mengubah metabolisme glukokortikoid melalui induksi atau hambatan enzim CYP3A4.[156]

Obat yang menghambat aktivitas CYP3A4 akan menurunkan *clearance* hati dan meningkatkan kadar plasma obat substrat CYP3A4, seperti metilprednisolon. Dengan adanya penghambat CYP3A4, dosis metilprednisolon mungkin perlu diturunkan untuk menghindari toksisitas steroid. Contoh penghambat CYP3A4 adalah antibakteri (isoniazid), *grapefruit juice*, antagonis kalsium (mibefradil), antagonis histamin H2 (simetidin), antiemetik (aprepitant, fosaprepitant),

antifungi (itrakonazol, ketokonazol), penghambat kanal kalsium (diltiazem), kontrasepsi oral (etinilestradiol/ noretindron), imunosupresan (siklosporin), antibakteri makrolida (klaritromisin, eritromisin, troleandomisin).

Obat yang menginduksi aktivitas CYP3A4 umumnya meningkatkan *clearance* hati sehingga menyebabkan penurunan kadar obat dalam plasma yang merupakan substrat CYP3A4. Pada pemberian bersama, diperlukan peningkatan dosis metilprednisolon untuk mencapai hasil yang diinginkan. Contoh obat penginduksi CYP3A4 adalah antituberkulosis (rifampin, rifabutin), antikonvulsan (fenobarbital, fenitoin, karbamazepin).

Dengan adanya substrat CYP3A4 lainnya, dapat memengaruhi *clearance* hati metilprednisolon, sehingga diperlukan penyesuaian dosis. Terdapat kemungkinan bahwa efek samping yang terkait dengan penggunaan obat dosis tunggal lebih mungkin terjadi dengan pemberian bersama. Contoh substrat CYP3A4 lainnya adalah antikonvulsan (fenobarbital, fenitoin), antiemetik (aprepitant, fosaprepitant), antifungi (itrakonazol, ketokonazol), penghambat kanal kalsium (diltiazem), kontrasepsi oral (etinilestradiol/norethindrone), imunosupresan (siklosporin, siklofosfamid, takrolimus), antibakteri makrolida (klaritromisin, eritromisin).

Interaksi obat lainnya, yaitu antidiabetes (terkait peningkatan glukosa darah yang disebabkan oleh kortikosteroid), inhibitor aromatase (aminoglutetimid), *potassium depleting agent* (diuretik).[156]

g. Efek Samping

KTD berdasarkan kategori frekuensi yang tidak diketahui (tidak dapat diestimasi dari data yang tersedia) diantaranya sebagai berikut: infeksi peritonitis, leukositosis, hipersensitivitas obat, reaksi anafilaksis, reaksi anafilaktoid, *cushingoid*, hipopituitarisme, *steroid withdrawal syndrome*, asidosis metabolik, retensi

natrium, retensi cairan, hipokalemia alkalosis, dislipidemia, gangguan toleransi glukosa, peningkatan kebutuhan insulin, lipomatosis, peningkatan nafsu makan, gangguan afektif (perasaan depresi, euforia, labil, ketergantungan obat, keinginan bunuh diri), gangguan psikotik (mania, delusi, halusinasi dan skizofrenia), perilaku psikotik, kelainan mental, perubahan kepribadian, kebingungan, kecemasan, perubahan perasaan, sikap abnormal, insomnia, mudah marah, lipomatosis epidural, peningkatan tekanan intrakranial (dengan papillodema [*Benign intracranial hypertension*]), kejang, amnesia, gangguan kognitif, pusing, sakit kepala, korioretinopati, katarak, glaukoma, eksoftalmus, vertigo, gagal jantung kongestif (pada pasien rentan), emboli paru, cegukan, ulkus peptikum (dengan kemungkinan terjadi perforasi ulkus dan perdarahan), perforasi usus, pendarahan lambung, pankreatitis, esofagitis ulseratif, distensi perut, nyeri perut, diare, dispepsia, mual, angioedema, *hirsutism, petechiae, ecchymosis,* eritema, hiperhidrosis, *skin striae,* ruam, pruritus, urtikaria, jerawat, lemah otot, *myalgia,* miopati, atropi otot, osteoporosis, osteonekrosis, fraktur patologikal, artropati neuropatik, artralgia, pertumbuhan lambat, gangguan menstruasi, gangguan penyembuhan, oedema perifer, kelelahan, *malaise*, peningkatan tekanan intraokuler, penurunan toleransi karbohidrat dan kalium darah, peningkatan kalsium urin, aspartat aminotransferase, alkalin fosfatase darah, dan urea darah, penekanan reaksi terhadap tes kulit, *spinal compression fracture*, ruptur tendon.[156]

3. HIDROKORTISON

Injeksi 100 mg/ml

Status:

Kategori B, C

a. Indikasi

Sebagai obat terdaftar:

Gangguan endokrin: insufisiensi adrenokortikal primer atau sekunder; hiperplasia adrenal kongenital.[158]

Berdasarkan Manajemen Klinis Tata Laksana COVID-19 di Fasyankes

Rekomendasi indikasi penggunaan metilprednisolon sebagai berikut:

1) pasien COVID-19 anak dan dewasa derajat berat atau kritis, yang membutuhkan oksigen aliran tinggi, ventilasi noninvasif, ventilasi mekanik, atau ECMO; dan.
2) pasien COVID-19 anak usia 0-19 tahun yang dirawat inap, serta memenuhi definisi kasus standar MIS-C dan kriteria diagnostik penyakit kawasaki.[8]

b. Kontraindikasi

1) lnfeksi jamur sistemik.
2) Hipersensitivitas terhadap komponen obat.
3) Mendapatkan vaksin hidup atau vaksin hidup yang telah dilemahkan.[158]
4) Ulkus peptikum, TBC aktif.

c. Mekanisme Kerja

Glukokortikoid alami (hidrokortison dan kortison) mempunyai sifat penahan-garam dan digunakan sebagai terapi pengganti pada keadaaan defisiensi adrenokortikal. Analog sintetisnya terutama digunakan karena efek antiinflamasi yang poten pada gangguan organ. Glukokortikoid menyebabkan efek metabolik yang bervariasi. Selain itu, glukokortikoid mengubah respons imun tubuh terhadap bermacam-macam rangsangan.[158]

d. Dosis

Untuk COVID-19

Lihat Tabel 2 Tata Laksana Klinis Pasien Dewasa yang terkonfirmasi COVID-19 dan Tabel 6 Dosis Obat Potensial yang dapat Digunakan untuk Pasien COVID-19 Anak pada BAB III.

e. Peringatan dan Perhatian

1) Pada pasien yang menerima terapi kortikosteroid dapat mengalami stres yang tidak biasa, peningkatan dosis kortikosteroid aksi cepat sebelum, selama, dan setelah situasi stres diindikasikan.
2) Kortikosteroid, dapat menutupi beberapa tanda-tanda infeksi, dan infeksi baru dapat muncul selama penggunaannya. lnfeksi patogen termasuk virus, bakteri, jamur, protozoa atau infeksi cacing, di lokasi tubuh manapun, dapat berkaitan dengan penggunaan kortikosteroid tunggal atau dalam kombinasi dengan agen imunosupresif lain yang memengaruhi imunitas seluler, imunitas humoral, atau fungsi neutrofil. lnfeksi ini mungkin ringan, tetapi dapat menjadi parah dan kadang-kadang fatal. Dengan peningkatan dosis kortikosteroid, laju terjadinya komplikasi infeksi meningkat. Dapat terjadi penurunan resistansi dan ketidakmampuan untuk membatasi infeksi ketika kortikosteroid digunakan.
3) Belum ada studi yang memadai terkait efek pada wanita hamil, menyusui atau usia subur, sehingga pengunaannya harus mempertimbangkan manfaat yang lebih besar daripada risiko untuk ibu dan embrio atau janin. Bayi yang lahir dari ibu yang telah menerima dosis tinggi kortikosteroid selama kehamilan, harus diamati secara hati-hati terhadap tanda-tanda hipoadrenalisme.
4) Dosis rerata dan tinggi hidrokortison dapat menyebabkan peningkatan tekanan darah, retensi air

dan garam, dan peningkatan ekskresi kalium. Efek ini kemungkinan kecil terjadi pada derivat sintetis, kecuali bila digunakan dalam dosis tinggi. Pembatasan diet garam dan suplemen kalium mungkin diperlukan. Semua kortikosteroid meningkatkan ekskresi kalsium.

5) Pemberian vaksin hidup atau vaksin hidup yang dilemahkan merupakan kontraindikasi pada pasien yang menerima dosis imunosupresif kortikosteroid. Vaksin mati atau tidak aktif dapat diberikan pada pasien yang menerima dosis imunosupresif kortikosteroid, namun respons terhadap vaksin tersebut dapat berkurang. Prosedur imunisasi dapat dilakukan pada pasien yang menerima dosis nonimunosupresif kortikosteroid, bila terindikasi.
6) Pasien yang menggunakan obat yang menekan sistem imun lebih rentan terhadap infeksi dibandingkan orang sehat. Cacar air dan campak, misalnya, dapat lebih serius atau bahkan fatal pada anak-anak non-imun atau orang dewasa yang menerima kortikosteroid. Pada anak-anak atau orang dewasa yang belum pemah memiliki penyakit tersebut, perhatian khusus harus diambil untuk menghindari paparan. Tidak diketahui bagaimana dosis, rute, dan durasi pemberian kortikosteroid memengaruhi risiko penyebaran infeksi. Kontribusi penyakit penyerta dan/atau pengobatan kortikosteroid sebelumnya terhadap risiko tersebut juga tidak diketahui. Jika terkena cacar air profilaksis dengan *varicella zoster immune globulin* dapat diindikasikan. Jika terkena campak, profilaksis dengan *pooled intramuscular immunoglobulin* dapat diindikasikan. Jika cacar air berkembang, pengobatan dengan antivirus dapat dipertimbangkan. Kortikosteroid harus digunakan

dengan sangat hati-hati pada pasien yang diketahui atau dicurigai terinfeksi *strongyloides* (cacing pita). Pada pasien tersebut, imunosupresi terinduksi kortikosteroid dapat menyebabkan hiperinfeksi *strongyloides* dan penyebaran dengan migrasi larva yang luas, sering disertai dengan enterokolitis berat dan septikemia gram negatif yang berpotensi fatal.

7) lnsufisiensi adrenokortikal sekunder akibat obat dapat diminimalkan dengan pengurangan dosis secara bertahap. lnsufisiensi relatif jenis ini dapat bertahan selama berbulan-bulan setelah penghentian terapi. Oleh karena itu, dalam situasi stres yang terjadi selama periode tersebut, terapi hormon harus dilakukan kembali. Mengingat sekresi mineralokortikoid mungkin terganggu, garam dan/atau mineralokortikoid harus diberikan bersamaan.
8) Terjadi efek peningkatan kortikosteroid pada pasien dengan hipotiroidisme dan sirosis.
9) Kortikosteroid harus digunakan dengan hati-hati pada pasien dengan *ocular herpes simplex* karena kemungkinan perforasi komea.
10) Gangguan psikis dapat muncul ketika menggunakan kortikosteroid, mulai dari euforia, insomnia, perubahan suasana hati, perubahan kepribadian, dan depresi berat, sampai manifestasi *frank psychotic.* Ketidakstabilan emosi atau kecenderungan psikotik yang telah ada juga dapat diperburuk oleh kortikosteroid.
11) Steroid harus digunakan dengan hati-hati pada kolitis ulseratif nonspesifik karena ada kemungkinan terjadi perforasi mendatang, abses atau infeksi piogenik lainnya, divertikulitis, anastomosis intestinal segar, ulkus peptikum aktif atau laten,

insufisiensi ginjal; hipertensi; osteoporosis dan *myasthenia gravis.*

12) Kortikosteroid menyebabkan retardasi pertumbuhan pada bayi, anak, dan remaja. Kondisi ini dapat bersifat ireversibel. Pengobatan sebaiknya dibatasi dengan dosis minimal untuk jangka waktu yang sesingkat mungkin.
13) Sarkoma Kaposi telah dilaporkan terjadi pada pasien yang menerima terapi kortikosteroid. Penghentian kortikosteroid dapat menyebabkan remisi klinis.
14) Meskipun uji klinik terkontrol telah menunjukkan kortikosteroid efektif dalam mempercepat resolusi eksaserbasi akut dari *multiple sclerosis*, uji tersebut tidak menunjukkan bahwa kortikosteroid memengaruhi hasil terapi akhir penyakit. Uji tersebut menunjukkan bahwa dosis kortikosteroid yang relatif tinggi diperlukan untuk menghasilkan efek yang signifikan.
15) Komplikasi pengobatan dengan glukokortikoid tergantung pada besarnya dosis dan durasi pengobatan sehingga pertimbangan risiko/manfaat harus dilakukan dalam setiap kasus untuk dosis dan durasi pengobatan dan apakah terapi harian atau intermiten yang harus dilakukan.
16) Pada pasien yang mendapat terapi sulih hormon, pemberian dosis hidrokortison pada kondisi stress, seperti trauma, infeksi, atau tindakan bedah harus dinaikkan sebanyak 2-4x lipat dan pasien dapat menerima terapi parenteral.
17) Terapi glukokortikoid sistemik dalam dosis tinggi dapat menyebabkan insufisiensi korteks adrenal yang dapat berlangsung lama hingga beberapa bulan setelah terapi dihentikan. Oleh sebab itu, pada kondisi stres, dosis hidrokortison harus ditingkatkan.[158]

Penggunaan pada kehamilan

Kemampuan kortikosteroid untuk melintasi plasenta bervariasi, dan hidrokortison termasuk mudah melintasi plasenta. Pemberian kortikosteroid pada hewan yang sedang mengandung dapat menyebabkan kelainan perkembangan janin termasuk sumbing pada langit-langit mulut, retardasi pertumbuhan janin dalam kandungan, dan efek pada pertumbuhan dan perkembangan otak.

Tidak ada bukti bahwa kortikosteroid menyebabkan peningkatan kejadian kelainan kongenital, seperti sumbing pada langit-langit mulut/bibir pada manusia. Namun, bila diberikan dalam waktu lama atau berulang selama kehamilan, kortikosteroid dapat meningkatkan risiko retardasi pertumbuhan janin dalam kandungan.

Pasien yang sedang hamil harus dipantau ketat terhadap timbulnya retensi cairan atau preeklampsia. Secara teori, hipoadrenalisme dapat terjadi pada bayi yang baru lahir akibat paparan terhadap kortikosteroid selama dalam kandungan tetapi biasanya pulih secara spontan setelah kelahiran dan jarang dikategorikan penting secara klinis. Kortikosteroid hanya diresepkan bila manfaat untuk ibu dan anak lebih besar daripada risiko. Ketika kortikosteroid sangat dibutuhkan, pasien dengan kehamilan normal dapat diperlakukan seolah-olah mereka sedang tidak hamil.[158]

Penggunaan pada laktasi

Kortikosteroid diekskresikan dalam ASI, meskipun tidak tersedia data untuk hidrokortison. Bayi dari ibu yang menerima kortikosteroid sistemik dosis tinggi untuk waktu yang lama dapat mengalami penekanan adrenal pada tingkat tertentu. Pengobatan pada ibu harus didokumentasikan secara hati-hati dalam rekam medis bayi untuk membantu dalam tindak lanjut.[158]

f. Interaksi Obat

1) Obat yang menginduksi enzim hati, seperti fenobarbital, fenitoin, dan rifampin dapat meningkatkan *clearance* kortikosteroid sehingga memerlukan peningkatan dosis kortikosteroid untuk mencapai respons yang diinginkan.
2) Troleandomisin dan ketokonazol dapat menghambat metabolisme kortikosteroid dan menurunkan *clearance*-nya sehingga dosis kortikosteroid harus diturunkan untuk menghindari toksisitas steroid.
3) Kortikosteroid dapat meningkatkan *clearance* aspirin dosis tinggi yang digunakan secara kronis. Hal ini dapat mengakibatkan penurunan kadar serum salisilat atau meningkatkan risiko toksisitas salisilat, ketika kortikosteroid dihentikan secara tiba-tiba. Aspirin harus digunakan secara hati-hati jika digunakan bersama kortikosteroid pada pasien yang menderita hipoprotrombinemia.
4) Pengaruh kortikosteroid pada antikoagulan oral bervariasi. Terdapat laporan peningkatan serta penurunan efek antikoagulan ketika diberikan bersamaan dengan kortikosteroid. Indeks koagulasi harus dipantau untuk mempertahankan efek antikoagulan yang diinginkan.
5) Ketokonazol dosis tunggal dapat menghambat sintesis kortikosteroid adrenal dan menyebabkan insufisiensi adrenal selama berhenti menggunakan kortikosteroid.
6) Kortikosteroid menurunkan efek diuretik. Ketika kortikosteroid diberikan bersamaan dengan diuretik (misalnya asetazolamid, diuretik kuat, tiazida), pasien harus diobservasi ketat terhadap terjadinya hipokalemia.
7) Kortikosteroid dapat memengaruhi uji *nitroblue tetrazolium* untuk infeksi bakteri dan menunjukkan

hasil negatif palsu.

8) Kortikosteroid menurunkan efek hipotensif *beta-blockers, alpha-blockers, calcium channel blockers,* klonidin, diazoksid, metildopa, moksonidin, nitrat, nitroprusid, hidralazin, minoksidil, *adrenergic neurone blockers*, penghambat ACE, dan antagonis reseptor angiotensin II.
9) Kortikosteroid meningkatkan risiko hipokalemia ketika diberikan bersama glikosida jantung, teofilin, dan beta II agonis.
10) Terdapat peningkatan risiko hipokalemia jika kortikosteroid diberikan bersama amfoterisin. Penggunaan bersama amfoterisin dengan kortikosteroid harus dihindarkan kecuali amfoterisin diperlukan untuk mengontrol reaksi.
11) Efek kortikosteroid dapat dikurangi 3-4 hari setelah berinteraksi dengan mifepriston.
12) Konsentrasi plasma kortikosteroid ditingkatkan oleh kontrasepsi oral yang mengandung estrogen. Interaksi dengan kontrasepsi oral kombinasi mungkin juga berlaku pada kontrasepsi kombinasi bentuk *patch*. Dalam kasus terapi penggantian hormon, dosis rendah tidak dapat menginduksi interaksi. Konsentrasi plasma kortikosteroid mungkin dapat ditingkatkan oleh ritonavir.
13) Kortikosteroid mengurangi penyerapan garam kalsium.
14) Metabolisme kortikosteroid dapat dihambat oleh eritromisin, namun tidak oleh eritromisin yang digunakan secara topikal dalam jumlah sedikit.
15) Kortikosteroid menurunkan efek hipoglikemia dari antidiabetes.
16) Terjadi peningkatan risiko toksisitas hematologi ketika kortikosteroid diberikan dengan metotreksat.
17) Kortikosteroid dapat menghambat efek peningkatan

pertumbuhan dari somatropin.

18) Kortikosteroid dosis tinggi mengganggu respons imun terhadap vaksin, hindari penggunaan bersamaan dengan vaksin hidup.
19) Kortikosteroid mungkin mengurangi efek natrium benzoat dan natrium fenil butirat.[158]

g. Efek Samping

1) Gangguan cairan dan elektrolit
   Retensi natrium dan cairan, gagal jantung kongestif pada pasien yang rentan, kehilangan kalium, alkalosis hipokalemia, hipertensi.
2) Muskuloskeletal
   Kelemahan otot, miopati steroid, kehilangan massa otot, osteoporosis, tendon *rupture*, terutama pada tendon *Achilles*, fraktur kompresi vertebral, nekrosis aseptik femoral dan kepala humerus, fraktur patologis dari tulang panjang.
3) Gastrointestinal
   Ulkus peptikum dengan kemungkinan perforasi dan perdarahan, pankreatitis, distensi abdomen, esofagitis ulseratif, peningkatan ALT (*Serum Glutamic Pyruvic Transaminase*/SGPT), AST (*Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase*/SGOT), dan alkalin fosfatase telah diamati pada pengobatan kortikosteroid. Perubahan ini biasanya kecil, tidak berhubungan dengan sindrom klinis apapun dan reversibel setelah penghentian.
4) Dermatologis
   Gangguan penyembuhan luka, kulit rapuh tipis, *petechiae* dan *ecchymoses*, eritema wajah, berkeringat, dapat menekan reaksi terhadap tes kulit.
5) Saraf
   Peningkatan tekanan intrakranial dengan *papilledema (pseudotumorcerebri)* biasanya setelah pengobatan, kejang, vertigo, sakit kepala.

6) Endokrin
Perkembangan keadaaan *Cushingoid*, penekanan pertumbuhan pada anak, adrenokortikal sekunder dan tidak responsifnya pituitari, terutama di saat stres (seperti pada trauma, pembedahan atau penyakit), ketidakteraturan menstruasi, penurunan toleransi karbohidrat, manifestasi diabetes mellitus laten, meningkatnya kebutuhan insulin atau obat hipoglikemik oral pada penderita diabetes.
7) Mata
Katarak subkapsular posterior, peningkatan tekanan intraokular, glaukoma, eksoftalmos.
8) Metabolisme
Keseimbangan nitrogen negatif karena katabolisme protein.
9) Kardiovaskular
Pecahnya otot jantung akibat infark miokard, gagal jantung kongestif pada pasien yang rentan.
10) Darah dan limfatik
Leukositosis.
11) Lainnya
Hipersensitivitas, tromboembolisme, peningkatan BB dan nafsu makan, mual, *malaise*, angiitis yang menyebabkan atau disertai nekrosis, tromboflebitis, infeksi yang tertutupi atau memburuk, insomnia, episode sinkop, dan reaksi anafilaktoid.[158]

4. PREDNISON
Tablet 5 mg
Status:
Kategori B, C

a. Indikasi
Sebagai obat terdaftar:
Keadaan alergi, peradangan dan penyakit lain yang membutuhkan pengobatan dengan glukokortikoid.[159]

Berdasaran WHO *Therapeutics and COVID-19 Living Guideline:*

Pasien COVID-19 derajat berat atau kritis.[5]

b. Kontraindikasi

1) Penderita hipersensitif terhadap obat ini.
2) Ulkus peptikum, tuberkulosis aktif, osteoporosis, gangguan saraf, gangguan ginjal, jantung.
3) Infeksi fungi sistemik, herpes simplek okuler.
4) Mendapat vaksin hidup atau dilemahkan.[159]

c. Mekanisme Kerja

Prednison merupakan kortikosteroid sistemik dengan efek glukokortikoid dan antiinflamasi. Mekanisme kerja dengan memengaruhi sintesis protein, kortikosteroid bereaksi dengan reseptor protein yang spesifik dalam sitoplasma sel jaringan dan membentuk kompleks reseptor steroid.[159]

d. Dosis

Untuk COVID-19:

Prednison 40 mg, diberikan sekali sehari atau dalam 2 dosis terbagi selama rawat inap atau maksimal 10 hari.[3,5]

e. Peringatan dan Perhatian

1) Hati-hati pemakaian pada anak-anak yang masih dalam masa pertumbuhan.
2) Tidak dianjurkan diberikan kepada wanita hamil dan menyusui.
3) Hati-hati penggunaan kortikosteroid pada penderita diabetes mellitus karena dapat meningkatkan glukoneogemesis dan mengurangi sensitivitas terhadap insulin.
4) Pemakaian kortikosteroid pada penderita hipotiroid dan sirosis dapat meningkatkan efek kortikosteroid
5) Hati-hati penggunaan pada penderita gagal jantung, penyakit infeksi, gagal ginjal kronis dan usia lanjut.[159]

f. Interaksi Obat

1) Pemakaian aspirin bersama dengan kortikosteroid tidak dianjurkan pada penderita kolitis ulseratif non

spesifik.

2) Rifampisin, fenitoin fenobarbital dapat mempercepat metabolisme kortikosteroid.
3) Pemberian vaksin bersama kortikosteroid dapat menyebabkan vaksin tidak bekerja.[159]

g. Efek Samping

1) Gangguan cairan dan elektrolit: retensi natrium dan cairan kehilangan kalium, alkalosis hipokalemia, hipertensi, kegagalan kongesti jantung.
2) Muskoloskeletal: otot lemas, miopati steroid, kehilangan masa otot, osteoposrosis, kompresi fraktur patologi pada tulang Panjang.
3) Gastrointestinal: ulkus peptikum (dengan kemungkinan perporasi dan pendarahan), pankreatitis, distensi abdominae, ulkus esofagus.
4) Dermatologi: kegagalan penyembuhan luka, kulit mudah menipis, eritema muka, berkeringat.
5) Neurologi: kejang tekanan intrakranial bertambah dengan edema papil (*pseudo tumor cerebri*), vertigo dan sakit kepala.
6) Endokrin: siklus menstruasi tidak teratur, pertumbuhan pada anak terhambat, adrenokortikoid sekunder, dan *pituitary non responsive*, terutama pada *stress*, trauma dan pembedahan atau sakit, penurunan toleransi karbohidrat.
7) Mata: katarak *subcapsular posterior*, tekanan intraokuler bertambah, glaukoma, dan exoftalmus.
8) Metabolik: keseimbangan nitrogen negatif karena katabolisme protein.
9) Reaksi hipersensitif: reaksi anafilaktik.[159]

C. ANTIBODI MONOKLONAL

Antibodi monoklonal adalah protein buatan laboratorium yang menyerupai kemampuan sistem imun untuk melawan antigen yang berbahaya, seperti virus. Dalam penanganan

COVID-19, terdapat 2 (dua) jenis antibodi monoklonal berdasarkan mekanisme kerjanya, yaitu antibodi monoklonal yang berperan sebagai antivirus dan yang berperan sebagai antiinflamasi.

Saat ini, sedang berjalan uji klinik menggunakan obat uji antibodi monoklonal di Indonesia. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kementerian Kesehatan saat ini sedang melaksanakan uji klinik menggunakan obat uji antibodi monoklonal seperti tosilizumab dan bamlanivimab-etesivimab. Bamlanivimab-etesivimab sendiri diperoleh dari donasi luar negeri. Antibodi monoklonal lainnya juga direncanakan akan masuk ke Indonesia dalam bentuk donasi dan akan dilaksanakan uji klinik serupa.

1. BEBTELOVIMAB

Larutan injeksi 175 mg/2 mL (87,5 mg/mL) (intravena)

Status:

Kelompok A

a. Pendahuluan

Bebtelovimab adalah antibodi monoklonal Immunoglobulin G1 (IgG1) rekombinan pada manusia yang bekerja pada *receptor binding domain* (RBD) protein *spike* SARS-CoV-2. Bebtelovimab dikembangkan dari sel B yang memiliki potensi yang tinggi dalam menetralkan virus SARS-CoV-2 berbagai varian, seperti Omicron dan BA.2 (subvarian Omicron).[9,10,160,161,162]

Efikasi dan keamanan bebtelovimab untuk penggunaan pada kasus COVID-19 telah diteliti pada uji klinik fase I/II dengan desain acak, tersamar ganda, dan berpembanding plasebo (*Blocking Viral Attachment and Cell Entry with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibodies*/ BLAZE-4) pada pasien COVID-19 dewasa derajat ringan-sedang yang tidak dirawat inap yang mengikutsertakan subjek dengan risiko rendah dan tinggi.[9,10,162] Penelitian menunjukkan hasil sebagai berikut:

1) **Subjek risiko rendah** (*arm* 9-11)

Kelompok ini terdiri dari subjek dewasa yang tidak memiliki risiko tinggi mengalami perburukan menjadi derajat berat. Subjek diacak dengan rasio 1:1:1 ke dalam 3 kelompok, yaitu kelompok yang mendapatkan kombinasi 1 dosis infus bamlanivimab 700 mg, etesevimab 1.400 mg, dan bebtelovimab 175 mg (N=127), dosis tunggal bebtelovimab 175 mg (N=125), atau plasebo (N=128). Luaran primer proporsi subjek dengan *persistently high viral load* (PHVL) pada hari ke-7 terjadi pada 26 subjek kelompok plasebo (21%) dibandingkan dengan 16 subjek (13%) pada kelompok kombinasi bamlanivimab+etesevimab+bebtelovimab (p=0,098) dan 17 subjek (14%) pada kelompok bebtelovimab tunggal (p=0,147) dengan penurunan relatif berturut-turut sebesar 38% (95% CI: -9%, 65%) dan 34% (95% CI: -15%, 62%).[10,162]

Luaran sekunder proporsi subjek dirawat inap pada hari ke-29 muncul pada 2 subjek (1,6%) kelompok plasebo, dibandingkan dengan 3 subjek (2,4%) pada kelompok kombinasi bamlanivimab + etesevimab + bebtelovimab dan 2 subjek (1,6%) kelompok bebtelovimab tunggal.[10]

Nilai median pemulihan klinis terjadi pada hari ke-8 pada kelompok plasebo (95% CI: 7-9 hari) dibandingkan dengan pemulihan klinis pada hari ke-7 (95%CI: 6-8 hari; p=0,298) pada kelompok kombinasi bamlanivimab+etesevimab+bebtelovimab, serta hari ke-6 (95% CI: 5 hari, 7 hari; p=0,003) pada kelompok bebtelovimab tunggal.[10,162]

2) **Subjek risiko tinggi**, (*arm* 12-13)

Subjek risiko tinggi ini terdiri dari subjek dewasa dan anak (usia ≥12 tahun dan BB ≥40 kg). Desain studi yang digunakan terbuka dan acak (rasio 1:2). Subjek mendapatkan 1 dosis kombinasi infus bamlanivimab 700

mg, etesevimab 1.400 mg, dan bebtelovimab 175 mg (N=50) atau dosis tunggal bebtelovimab 175 mg (N=100). Terdapat 2 pasien anak yang diikutsertakan dalam studi ini (usia 14 dan 17 tahun), satu orang per kelompok. Sebagian besar subjek (91,3%) pada *dose arms* ini memenuhi kriteria risiko tinggi. Proporsi subjek dirawat inap dan kematian pada hari ke-29 terjadi pada 2 subjek (4%) pada kelompok kombinasi bamlanivimab + etesevimab + bebtelovimab dan 3 subjek (3%) pada kelompok bebtelovimab tunggal. Terdapat kematian pada 1 subjek kelompok bebtelovimab pada hari ke-34.[10,162]

Berdasarkan data yang ada, pemberian bebtelovimab pada pasien COVID-19 derajat ringan-sedang dengan faktor risiko rendah mengalami perburukan, tidak terdapat perbedaan yang bermakna dibandingkan dengan plasebo maupun kombinasi dengan bamlanivimab+etesevimab, dalam hal proporsi subjek dengan *persistently high viral load (PHVL)* dan proporsi subjek dirawat inap. Sedangkan untuk nilai median hari pemulihan klinis, sedikit lebih baik bebtelovimab dibandingkan plasebo dan kombinasi. Analisis efikasi pada subjek yang memiliki faktor risiko tinggi mengalami perburukan kondisi masih terbatas mengingat kurangnya kelompok kontrol plasebo pada populasi yang diteliti. Profil keamanan bebtelovimab berdasarkan studi tersebut masih dapat diterima dengan risiko yang terus dipantau dan sebanding dengan antibodi monoklonal SARS-CoV-2 lainnya, seperti bamlanivimab dan etesivimab.[10,162]

Berdasarkan hasil uji klinik tersebut serta bukti ilmiah lain yang saat ini tersedia, US-FDA menerbitkan EUA untuk bebtelovimab dengan indikasi pengobatan pasien COVID-19 dewasa dan anak (usia ≥12 tahun dan BB ≥40 kg) derajat ringan-sedang yang memiliki risiko tinggi mengalami perburukan menjadi derajat berat.[9,10] Karena jumlah subjek anak masih sangat kecil (N=2), maka

keamanan dan efikasi pada anak perlu diteliti lebih lanjut.

b. Indikasi

Berdasarkan Uji Klinik

Pengobatan pasien COVID-19 dewasa derajat ringan-sedang yang tidak dirawat inap, namun memiliki risiko perburukan menjadi berat, termasuk rawat inap atau kematian.[162]

Berdasarkan EUA US-FDA

Pengobatan pasien COVID-19 dewasa dan anak (usia ≥12 tahun dan BB ≥40 kg) derajat ringan-sedang dengan ketentuan:

1) hasil positif pada pemeriksaan virus SARS-CoV-2; **dan**
2) memiliki risiko perburukan gejala menjadi berat, termasuk rawat inap atau kematian; **dan**
3) tidak mendapatkan akses pengobatan COVID-19 alternatif yang disetujui oleh US-FDA atau sesuai secara klinis.

Bebtelovimab tidak disetujui penggunaannya untuk:

1) pengobatan COVID-19 derajat ringan-sedang di daerah yang disebabkan oleh varian SAR-CoV-2 berdasarkan informasi kerentanan varian terhadap obat ini dan frekuensi kerentanan regional; atau
2) pasien COVID-19 yang memenuhi kriteria sebagai berikut:
   a) dirawat inap karena COVID-19; atau
   b) memerlukan terapi oksigen dan/atau *support* pernapasan karena COVID-19; atau
   c) memerlukan peningkatan kebutuhan oksigen dan/atau *support* pernapasan karena COVID-19 yang disertai penyakit penyertanya.[10]

c. Kontraindikasi

Belum ada kontraindikasi yang diidentifikasi.

d. Mekanisme kerja

Bebtelovimab merupakan antibodi monoklonal $IgG1_K$

rekombinan penetralisasi yang bekerja pada RBD protein *spike* SARS-CoV-2 dan tidak termodifikasi pada bagian Fc. Bebtelovimab berikatan dengan protein spike dengan konstanta disosiasi K_D=0,046 hingga 0,075 nM dan menghalangi interaksi protein *spike* dengan reseptor ACE2, dengan IC_{50} 0,039 nM (0,056 mcg/mL).[10]

Berdasarkan penelitian hingga Desember 2021, bebtelovimab diketahui mengikat dan secara poten menetralisasi seluruh VoCs yang sudah teridentifikasi, termasuk varian Omicron. Bebtelovimab mengikat epitop yang berbeda dengan mutasi pada varian baru yang sedang bersirkulasi, termasuk mutasi yang menurunkan efektivitas vaksin. Interaksi bebtelovimab dengan protein *spike* terjadi pada asam amino yang jarang bermutasi berdasarkan *database* global GISAID EpiCoV. Hal tersebut mengindikasikan bahwa bebtelovimab memiliki potensi tetap efektif untuk jangka panjang sebagai pengobatan COVID-19.[10,161]

1) **Aktivitas Antivirus**

   Aktivitas netralisasi bebtelovimab terhadap SARS-CoV-2 dinilai dengan model dosis-respons yang mengukur *plaque reduction* menggunakan sel VeroE6. Bebtelovimab dapat menetralisasi isolat SARS-CoV-2 dengan estimasi nilai EC_{50} sebesar 0,044 µg/mL (6,4 ng/mL).

2) **ADE**

   Risiko kemungkinan bebtelovimab memediasi *uptake* dan replikasi virus oleh sel imun telah diteliti melalui studi pada lini sel dan makrofag primer manusia dengan hasil tidak menunjukkan fenomena ADE.

3) **Resistansi virus**

   Saat buku ini diterbitkan, tidak ada perubahan kepekaan (penurunan <5 kali lipat) berbagai varian *Protein Spike* SARS-CoV-2 (Alpha, Beta, Gamma, Delta, Epsilon, Iota, Kappa, Lambda, Mu, dan Omicron)

terhadap Bebtelovimab menggunakan *Pseudotyped virus-like particle*. Selain itu, tidak ada perubahan kepekaan (penurunan <5 kali lipat) berbagai varian Protein Spike SARS-CoV-2 (Alpha, Beta, Gamma, Delta, Epsilon, Iota, dan Omicron) terhadap Bebtelovimab menggunakan otentik SARS-CoV-2 dengan *Plaque Reduction Assay*.

e. Dosis

Bebtelovimab tersedia dalam bentuk cairan steril, tanpa pengawet, bening hingga seperti opalesen, tidak berwarna hingga sedikit kekuningan sampai sedikit cokelat dalam sediaan injeksi 175 mg/2 mL (87,5 mg/mL) dalam vial dosis tunggal.[10]

1) <u>Rekomendasi dosis</u>

Dosis bebtelovimab yang dianjurkan adalah injeksi intravena tunggal untuk dewasa (usia ≥18 tahun) dan anak (usia ≥12 tahun dengan BB ≥40 kg) sebesar 175 mg. Pengobatan harus dimulai sesegera mungkin setelah didiagnosis dan diberikan dalam 7 hari setelah timbulnya gejala. Bebtelovimab harus diberikan sebagai injeksi intravena dalam waktu 30 detik.

Tidak ada penyesuaian dosis yang direkomendasikan pada wanita hamil atau menyusui, geriatri, seseorang dengan gangguan fungsi ginjal atau gangguan hati ringan.

2) <u>Populasi khusus</u>

a) Kehamilan

i. Reaksi terkait infus dan hipersensitivitas berat teramati pada saat pasien mendapatkan bebtelovimab, termasuk pada pasien wanita hamil. Terdapat risiko terhadap ibu hamil dan janin akibat COVID-19 yang tidak ditangani dan potensi risiko terhadap janin akibat reaksi terkait infus dan hipersensitivitas berat.

ii. Belum ada data yang memadai untuk

mengevaluasi risiko bebtelovimab terhadap cacat lahir, keguguran, atau KTD pada ibu atau pada janinnya.

iii. Belum ada data yang menunjukkan efek bebtelovimab pada uji nonklinik toksisitas reproduksi pada hewan. Pada studi reaktif silang menggunakan jaringan fetal manusia, tidak ada relevansi klinis yang terdeteksi pada jaringan janin. Mengingat IgG1 dapat menembus sawar darah plasenta, bebtelovimab berpotensi ditransfer dari ibu ke janin. Belum diketahui apakah potensi transfer tersebut memberikan manfaat atau risiko pada perkembangan janin.

iv. Bebtelovimab hanya dapat digunakan selama kehamilan jika potensi manfaatnya melebihi potensi risiko terhadap ibu dan janin.

v. COVID-19 pada kehamilan dikaitkan dengan preeklamsia, eklamsia, kelahiran prematur, ketuban pecah dini, penyakit tromboemboli vena, dan kematian janin.[2]

vi. Pasien wanita hamil yang mengalami reaksi terkait infus dan hipersensitivitas berat harus dapat ditangani dengan tepat, termasuk untuk perawatan kandungan.

b) Laktasi

Belum ada data ekskresi bebtelovimab pada ASI, efek pada bayi yang disusui, atau efeknya terhadap produksi ASI. IgG diketahui dapat diekskresikan ke dalam ASI. Kurangnya data klinis selama laktasi, menyebabkan risiko bebtelovimab pada bayi selama menyusui belum diketahui. Namun, manfaat laktasi pada bayi, kebutuhan klinis ibu terhadap bebtelovimab, dan potensi efek sampingnya pada bayi atau kondisi penyerta ibu perlu dipertimbangkan.[2]

c) Penggunaan pada Anak
Penggunaan bebtelovimab tidak disetujui untuk pasien anak usia <12 tahun atau BB <40 kg. Keamanan dan efikasi pada anak belum diteliti pada uji klinik. Diharapkan regimen dosis yang diberikan pada uji klinik tersebut menunjukkan paparan plasma pada pasien anak sebanding dengan yang teramati pada pasien dewasa.[2]

d) Penggunaan pada usia lanjut
Dari 602 subjek yang menerima bebtelovimab pada studi BLAZE-4, 10,5% di antaranya berusia ≥65 tahun dan 3,3% di antaranya berusia ≥75 tahun. Tidak ada efek pengaruh usia pada profil farmakokinetik berdasarkan analisis sampel dari 573 pasien dengan rentang usia 14-89 tahun, sehingga tidak ada perbedaan profil farmakokinetik pemberian bebtelovimab pada pasien usia lanjut dibandingkan dengan pasien yang lebih muda.

e) Populasi spesifik lainnya
Berdasarkan analisis farmakokinetik, profil farmakokinetik bebtelovimab tidak dipengaruhi oleh jenis kelamin, usia, ras, etnis atau *viral load baseline*. Berat badan tidak memiliki efek yang bermakna secara klinis terhadap farmakokinetik bebtelovimab pada pasien COVID-19 dewasa dengan rentang berat badan 45-194 kg.

f) Gangguan ginjal
Gangguan ginjal diperkirakan tidak berdampak pada profil farmakokinetik bebtelovimab karena mAb dengan berat molekul >69 kDa diketahui tidak mengalami eliminasi di ginjal. Selain itu, proses dialisis diperkirakan tidak akan memengaruhi profil farmakokinetik bebtelovimab.

g) Gangguan hati
Bebtelovimab diperkirakan akan terdegradasi

menjadi peptida kecil dan asam amino melalui jalur katabolik seperti mAb lainnya dan antibodi IgG endogen manusia. Berdasarkan analisis profil farmakokinetik populasi, tidak terdapat perbedaan bermakna profil farmakokinetik bebtelovimab pada pasien dengan gangguan hati ringan dibandingkan dengan pasien fungsi hati normal. Bebtelovimab belum diteliti pada pasien dengan gangguan hati sedang atau berat.[2]

h) Overdosis

Pemberian bebtelovimab pada uji klinik hingga dosis 1750 mg (10 kali dosis EUA) tanpa munculnya toksisitas pengaruh dosis. Penanganan overdosis bebtelovimab harus berupa tindakan suportif, termasuk pemantauan *vital sign* dan status klinis pasien. Belum ada antidot khusus untuk penanganan overdosis bebtelovimab.[10]

3) Prosedur Penyiapan

a) Informasi umum

i. Bebtelovimab harus disiapkan oleh tenaga kesehatan menggunakan teknik aseptik.

ii. Periksa vial bebtelovimab secara visual. Bebtelovimab tersedia dalam bentuk cairan steril, tanpa pengawet, bening hingga seperti opalesen, tidak berwarna hingga sedikit kekuningan sampai sedikit cokelat. Jika teramati terdapat partikel atau perubahan warna, vial harus dibuang, dan vial baru harus digunakan.

iii. Bebtelovimab hanya dapat diberikan jika penyedia layanan kesehatan memiliki fasilitas untuk mengatasi KTD yang berat, seperti anafilaksis dan akses terhadap *emergency medical system* (EMS) jika dibutuhkan.

iv. Pasien dipantau secara klinis selama penyuntikan dan diamati setidaknya 1 jam

setelah pemberian injeksi selesai.[2]

b) Alat yang dibutuhkan
   i. 1 vial bebtelovimab vial (175 mg/2 mL)
   ii. 1 *disposable polypropylene dosing syringe* dengan volume 2 mL
   iii. 1 set *polycarbonate and polyvinylchloride without di-ethylhexylphthalate* (DEHP) *syringe extension*
   iv. Injeksi NaCl 0,9% untuk *flushing.*[10]

4) Penyiapan

a) Keluarkan vial bebtelovimab dari penyimpanan suhu dingin dan sebelum persiapan diamkan selama kurang lebih 20 menit agar mencapai suhu ruangan. **Jangan sampai terkena panas langsung. Jangan mengocok vial. Perhatikan cairan vial.**
b) Ambil 2 mL cairan bebtelovimab dari dalam vial menggunakan *disposable syringe* dan buang sisa cairan di dalam vial.
c) Produk ini bebas pengawet sehingga harus segera digunakan.
d) Jika tidak segera digunakan, simpan *syringe* tidak lebih dari 24 jam pada suhu 2-8°C atau pada suhu ruang (20-25°C) tidak lebih dari 7 jam. Jika didinginkan, sebelum pemberian, diamkan injeksi selama kurang lebih 20 menit agar mencapai suhu ruangan (tidak melebihi 30°C).
e) Pasang *syringe extension set* dan suntikkan cairan selama tidak lebih dari 30 detik.
f) Setelah seluruh cairan bebtelovimab diberikan, *flush extension set* dengan NaCl 0,9% untuk memastikan seluruh cairan diberikan kepada pasien.[10]

f. Peringatan dan Perhatian

Mengingat masih terbatasnya data klinis obat ini, KTD (serius dan tidak diharapkan) yang berbeda dari sebelumnya dilaporkan mungkin dapat terjadi.

1) Hipersensitivitas, termasuk anafilaksis dan reaksi terkait infus

   Reaksi hipersensitivitas yang serius, termasuk anafilaksis, diamati pada pemberian antibodi monoklonal lainnya dan dapat terjadi pada bebtelovimab. Jika tanda dan gejala reaksi hipersensitivitas atau anafilaksis yang signifikan secara klinis terjadi, segera hentikan pemberian bebtelovimab dan segera berikan terapi suportif yang sesuai.

   Reaksi terkait infus, yang dapat terjadi hingga 24 jam setelah injeksi, telah diamati dengan pemberian bebtelovimab selama uji klinik ketika diberikan bersama antibodi monoklonal lainnya maupun monoterapi. Tanda dan gejala reaksi terkait infus termasuk demam, kesulitan bernapas, penurunan saturasi oksigen, menggigil, pusing, aritmia (misalnya fibrilasi atrium, takikardia, bradikardia), nyeri atau rasa tidak nyaman di dada, kelemahan, gangguan pada kondisi mental, mual, sakit kepala, bronkospasme, hipotensi, hipertensi, angioedema, iritasi tenggorokan, ruam termasuk urtikaria, pruritus, mialgia, reaksi vasovagal (misalnya pra-sinkop, sinkop), pusing, dan berkeringat. Pertimbangkan untuk memperlambat atau menghentikan infus dan berikan terapi suportif. Reaksi hipersensitivitas yang terjadi lebih dari 24 jam setelah infus juga dilaporkan.

2) Perburukan Kondisi Klinis Setelah Pemberian Obat

   Kondisi tersebut dilaporkan dengan gejala demam, hipoksia atau kesulitan bernapas, aritmia (misalnya, fibrilasi atrium, sinus takikardia, bradikardia), kelemahan, dan perubahan status mental. Beberapa dari kejadian ini memerlukan rawat inap. Tidak diketahui apakah peristiwa ini terkait dengan

penggunaan bebtelovimab atau karena perkembangan COVID-19 yang diderita pasien.

3) Keterbatasan Manfaat dan Potensi Risiko pada Pasien dengan COVID-19 Derajat Berat

Manfaat pengobatan bebtelovimab belum diteliti pada pasien COVID-19 yang dirawat inap. Antibodi monoklonal, seperti bebtelovimab, dapat memperburuk luaran klinis ketika diberikan pada pasien COVID-19 rawat inap dan memerlukan oksigen laju tinggi atau ventilasi mekanik.[10]

g. Interaksi Obat

Bebtelovimab tidak diekskresikan melalui ginjal atau dimetabolisme oleh enzim CYP450. Oleh karena itu, interaksi dengan pengobatan bersama obat lain yang diekskresikan melalui ginjal atau yang merupakan substrat, penginduksi, atau penghambat enzim CYP450 kemungkinan tidak terjadi.[10]

h. Efek Samping

KTD yang paling sering dilaporkan pada studi BLAZE-4, yaitu dari 602 subjek yang mendapatkan dosis tunggal bebtelovimab atau kombinasi dengan bamlanivimab dan etesevimab, yaitu:

a) reaksi terkait infus (0,3%);
b) pruritus (0,3%);
c) ruam (0,8%);
d) mual (0,8%); dan
e) muntah (0,7%).[10,162]

2. TIKSAGEVIMAB + SILGAVIMAB

Tiksagevimab: Injeksi 150 mg/1,5 mL (intramuskular)
Silgavimab: Injeksi 150 mg/1,5 mL (intramuskular)
Status:
Kelompok A

a. Pendahuluan

Tiksagevimab dan silgavimab merupakan penghambat

ikatan protein *spike* SARS-CoV-2 dengan reseptornya (reseptor ACE-2) pada manusia. Kedua antibodi monoklonal tersebut tersedia dalam bentuk sediaan injeksi dikemas bersama dalam vial terpisah, serta diberikan dalam dosis tunggal secara berturutan sebagai profilaksis sebelum paparan SARS-CoV-2.[13]

Terdapat 3 (tiga) uji klinik fase III yang masih berlangsung untuk meneliti keamanan dan khasiat obat uji, yaitu studi PROVENT (*Phase 3 Study of Efficacy and Safety of Tixagevimab/Cilgavimab for Pre-exposure Prophylaxis of COVID-19 in Adults*) dan STORM CHASER (*Phase III Double-blind, Placebo-controlled Study of AZD7442 for Post- Exposure Prophylaxis of COVID-19 in Adults*) untuk profilaksis COVID-19, serta studi *TACKLE (Phase III Study of Tixagevimab/Cilgavimab for Treatment of COVID-19 in Outpatient Adults*) untuk pengobatan COVID-19. Berikut adalah ringkasan informasi studi tersebut:

1) Studi PROVENT merupakan uji klinik acak (2:1), tersamar ganda, berpembanding plasebo yang meneliti obat uji untuk indikasi profilaksis sebelum paparan SARS-CoV-2 pada 5.172 subjek berusia ≥18 tahun. Dosis obat uji yang diberikan adalah 300 mg dosis tunggal (150 mg tiksagevimab dan 150 mg silgavimab).[13,163] Luaran primer studi adalah insiden kasus pertama COVID-19 yang bergejala setelah pemberian obat pada pemantauan hingga 183 hari. Pengamatan kemudian dilanjutkan hingga 15 bulan. Sebanyak 43% subjek berusia >60 tahun dan >75% subjek memiliki penyakit penyerta meliputi kondisi yang menyebabkan penurunan respon imunitas terhadap vaksinasi, termasuk penyakit imunosupresif atau mengonsumsi obat imunosupresif, obesitas, gagal jantung kongestif, penyakit paru obstruktif kronik, gagal ginjal kronis, dan penyakit hati kronis. Hasil studi menunjukkan

pemberian obat uji menurunkan insiden SARS-CoV-2 dengan *relative risk reduction* 69% (95% CI: 36%-85%; p=0,002) dibandingkan plasebo setelah pemantauan hingga 183 hari (12/3.441 vs 19/1.731). Tidak terdapat kasus COVID-19 derajat berat pada kelompok obat uji dibandingkan 0,1% kasus pada kelompok plasebo.[13,163] Analisis data keamanan primer berdasarkan pemantauan selama 83 hari, menunjukkan sebagian besar KTD yang dilaporkan bersifat ringan (73%) atau sedang (24%) dan tidak berbeda bermakna antara kelompok uji dan plasebo.[13]

2) Studi STORM CHASER merupakan uji klinik acak (2:1), tersamar ganda, berpembanding plasebo yang meneliti obat uji untuk indikasi profilaksis setelah paparan SARS-CoV-2 pada 1.121 subjek berusia ≥18 tahun yang belum mendapat vaksinasi COVID-19 namun berpotensi terpapar SARS-CoV-2 (dalam waktu 8 hari) dari individu lain yang terkonfirmasi COVID-19 (bergejala maupun tidak bergejala). Dosis obat uji yang diberikan adalah 300 mg dosis tunggal (150 mg tiksagevimab dan 150 mg silgavimab).[11] Hasil studi menunjukkan penurunan insiden COVID-19 yang tidak bermakna (33%, 95% CI: -26, 65) pada kelompok obat uji dibandingkan kelompok plasebo pada median waktu 49 hari setelah pemberian obat (3,1% vs 4,6%). Hal ini menunjukkan obat uji tidak bermanfaat sebagai profilaksis setelah paparan SARS-CoV-2.[13] Berdasarkan pemantauan selama 49 hari, 75% derajat KTD yang dilaporkan bersifat ringan dan 23% bersifat sedang, serta tidak ada perbedaan bermakna antara kelompok uji dan plasebo.[13]
3) Studi TACKLE merupakan uji klinik acak (1:1), tersamar ganda, berpembanding plasebo meneliti obat uji untuk pengobatan COVID-19 pada pasien yang rawat jalan.[3,13] Studi TACKLE melibatkan subjek

dewasa ≥18 tahun dengan COVID-19 derajat ringan-sedang yang mendapat obat uji dosis tunggal 300 mg tiksagevimab dan 300 mg silgavimab (N=452) atau plasebo (N=451). Sekitar 90% subjek memiliki faktor risiko tinggi menjadi COVID-19 derajat berat. Studi fase III ini masih berlangsung dengan median lama pemantauan 84 hari (1–183 hari).[3,13] KTD dilaporkan terjadi pada 29% subjek pada kelompok obat uji dibandingkan dengan 36% subjek pada kelompok plasebo, yang pada umumnya bersifat ringan (56%) dan sedang (27%). Tidak ada laporan kejadian anafilaksis maupun reaksi hipersensitivitas yang bersifat serius. KTD yang lebih banyak pada kelompok obat uji dibandingkan plasebo adalah insomnia dan *dizziness*. Terdapat ESO serius jantung infark miokard akut (2 orang), henti jantung mendadak (1 orang) dan aritmia (1 orang). Seluruh subjek tersebut memiliki faktor risiko jantung dan/atau riwayat penyakit jantung.[13]

US-FDA telah menerbitkan EUA untuk profilaksis sebelum paparan SARS-CoV-2 pada dewasa dan anak (≥12 tahun dan BB ≥40 kg) pada bulan Desember 2021. Namun, data *in vitro* terbaru menunjukkan bahwa varian Omicron subvarian BA.1 dan BA.1.1 yang merupakan varian dominan yang beredar di Amerika Serikat, menurun kepekaannya terhadap kombinasi tiksagevimab dan silgavimab. Oleh sebab itu, pada tanggal 24 Februari 2022 US-FDA merevisi EUA untuk menyetujui penggunaan tiksagevimab 300 mg dan silgavimab 300 mg sebagai dosis untuk individu yang pertama kali mendapat tiksagevimab dan silgavimab, serta revisi *fact sheet* EUA per April 2022. Aspek keamanan tiksagevimab 300 mg dan silgavimab 300 mg terutama berdasarkan data yang diperoleh dari studi TACKLE.[3]

Sementara itu, kombinasi tiksagevimab dan silgavimab memperoleh *regulatory approval* dari MHRA[11] dan EMA[12], serta *provisional approval* dari TGA[6] untuk pencegahan (*pre-exposure prophylaxis*) COVID-19 pada dewasa dan anak (usia ≥12 tahun dan BB≥40 kg).

b. Indikasi

Berdasarkan Uji Klinik

Profilaksis sebelum paparan SARS-CoV-2 pada subjek dewasa ≥18 tahun.

Berdasarkan EUA US-FDA

Profilaksis sebelum paparan SARS-CoV-2 pada dewasa dan anak (≥12 tahun dan BB ≥40 kg) dengan ketentuan:

1) tidak sedang terinfeksi virus SARS-CoV-2 dan belum pernah terpapar dengan individu yang terinfeksi SARS-CoV-2; dan
2) memiliki gangguan imunitas derajat sedang-berat karena kondisi medis atau mendapat pengobatan imunosupresif dan tidak mendapat peningkatan respon kekebalan dari vaksinasi COVID-19 **atau** diberikan untuk individu yang tidak direkomendasilan mendapatkan vaksin COVID-19 dikarenakan adanya riwayat reaksi merugikan yang berat (seperti reaksi alergi terhadap vaksin COVID-19 dan/atau komponen vaksin COVID-19).

Mengingat saat ini belum ada hasil studi farmakokinetik pada anak, dasar pemberian EUA untuk pasien anak (≥12 tahun dan berat badan ≥40 kg) dengan mengestimasi pemberian regimen dosis pada pasien anak tersebut menghasilkan konsentrasi obat dalam plasma yang sebanding dengan subjek dewasa dengan berat badan yang sama pada studi PROVEN, STORM CHASER, dan TACKLE.[13]

Terdapat pembatasan penggunaan tiksagevimab dan silgavimab sesuai EUA dari US-FDA, yaitu:

1) Tidak disetujui digunakan untuk pengobatan COVID-

19 atau profilaksis setelah paparan SARS-COV-2 pada individu yang telah terpapar dengan individu yang terinfeksi SARS-CoV-2.

2) Profilaksis sebelum paparan dengan tiksagevimab dan silgavimab bukan sebagai pengganti vaksinasi COVID-19.

   Kondisi medis atau pengobatan yang dapat mengakibatkan gangguan imunitas derajat sedang hingga berat dan respon kekebalan yang tidak adekuat terhadap vaksinasi COVID-19, namun tidak terbatas pada:

   a) pengobatan untuk tumor padat (*solid)* dan keganasan hematologi;
   b) menerima transplantasi organ padat dan terapi imunosupresif;
   c) menerima *chimeric antigen reseptor* (CAR T-*cell*) atau transplantasi sel induk hematopoietik dalam 2 tahun transplantasi atau menjalani terapi imunosupresan;
   d) imunodefisiensi primer sedang atau berat (misalnya, sindrom DiGeorge, sindrom Wiskott-Aldrich);
   e) infeksi HIV lanjut atau tidak diobati (orang dengan HIV dan jumlah CD4 <200/mm^3, riwayat AIDS tanpa pemulihan kekebalan, atau manifestasi klinis dari gejala HIV);
   f) pengobatan aktif dengan kortikosteroid dosis tinggi (≥20 mg prednison atau setara per hari ketika diberikan selama ≥2 minggu), *alkylating agent*, antimetabolit, obat imunosupresif terkait transplantasi, agen kemoterapi kanker yang diklasifikasikan sebagai imunosupresif kuat, *tumor necrosing factor* (TNF), dan agen biologis lainnya yang imunosupresif atau imunomodulator lainnya.

3) Pada individu yang telah menerima vaksin COVID-19,

tiksagevimab dan silgavimab dapat diberikan setidaknya 2 (dua) minggu setelah vaksinasi.[13]

c. Kontraindikasi

Pasien dengan riwayat reaksi hipersensitivitas, termasuk anafilaksis, terhadap kombinasi tiksagevimab dan silgavimab.[13]

d. Mekanisme kerja

Tiksagevimab dan silgavimab adalah dua antibodi monoklonal rekombinan immunoglobulin 1 kappa (IgG1κ) dengan substitusi asam amino untuk memperpanjang waktu paruh antibodi, mengurangi fungsi efektor antibodi, serta meminimalkan potensi risiko peningkatan penyakit yang bergantung pada antibodi. Tiksagevimab dan silgavimab mengikat epitop yang berbeda pada *receptor binding domain* (RBD) protein *spike* SARS-CoV-2.[13]

Analisis utama dalam uji klinis PROVENT dilakukan sebelum munculnya varian Omicron. Varian dominan pada saat itu adalah Alpha, Beta, Gamma, dan Delta. Pemodelan farmakokinetik dan farmakodinamik menggunakan nilai EC_{50} berbasis sel dari kombinasi Tiksagevimab dan silgavimab terhadap subvarian Omicron (BA.1 dan BA.1.1 [BA.1+R346K]) merekomendasikan aktivitas *in vivo* terhadap subvarian ini dapat dipertahankan selama 3 bulan pada konsentrasi obat yang dicapai setelah dosis awal tunggal 300 mg tiksagevimab dan 300 mg silgavimab selama 3 bulan.[13]

e. Dosis

Berdasarkan EUA US-FDA

1) Dosis awal pada dewasa dan anak (usia ≥12 tahun, BB 40 kg): tiksagevimab 300 mg dan silgavimab 300 mg diberikan secara terpisah melalui injeksi intramuskular.
2) Dosis untuk individu yang awalnya telah mendapat tiksagevimab 150 mg dan silgavimab 150 mg:

i. Dosis awal ≤3 bulan sebelumnya: tiksagevimab 150 mg dan silgavimab 150 mg.
ii. Dosis awal >3 bulan sebelumnya: tiksagevimab 300 mg dan silgavimab 300 mg.

Dosis berulang pada dewasa dan anak (usia ≥12 tahun, BB 40 kg) adalah 300 mg tiksagevimab dan 300 mg silgavimab diberikan setiap 6 bulan.[13]

Tidak diperlukan penyesuaian dosis pada wanita hamil atau menyusui, lanjut usia, dan pada individu dengan gangguan ginjal.[13]

Penggunaan pada populasi khusus

1) Kehamilan
   i. Belum ada data yang memadai untuk mengevaluasi risiko tiksagevimab dan silgavimab terhadap cacat lahir, keguguran, atau KTD pada ibu atau janin.
   ii. Tiksagevimab dan silgavimab hanya dapat digunakan selama kehamilan jika potensi manfaatnya melebihi risiko terhadap ibu dan janin.
   iii. Belum ada studi yang ditemukan terkait efek tiksagevimab dan silgavimab pada uji nonklinik toksisitas reproduksi pada hewan. Pada studi reaktif silang menggunakan jaringan fetal manusia, tidak ada relevansi klinis yang terdeteksi pada jaringan janin. Mengingat IgG1 dapat menembus sawar darah plasenta, tiksagevimab dan silgavimab berpotensi ditransfer dari ibu ke janin. Belum diketahui apakah potensi transfer tersebut memberikan manfaat atau risiko pada perkembangan janin.
2) Laktasi

   Belum ada data ekskresi tiksagevimab dan silgavimab pada ASI, efek pada bayi yang disusui, atau efeknya terhadap produksi ASI. IgG diketahui dapat diekskresikan ke dalam ASI. Terbatasnya data klinis selama laktasi menyebabkan risiko tiksagevimab dan

silgavimab pada bayi selama menyusui belum diketahui. Namun, manfaat laktasi pada bayi, kebutuhan klinis ibu terhadap tiksagevimab dan silgavimab, dan potensi efek sampingnya pada bayi atau kondisi penyerta ibu perlu dipertimbangkan.

3) Anak
   Tidak disetujui untuk digunakan pada pasien <12 tahun atau BB <40 kg.
4) Lanjut usia
   Dari 2.029 subjek yang menerima tiksagevimab dan silgavimab pada studi fase II/III, 23% di antaranya berusia ≥65 tahun dan 3,3% di antaranya berusia ≥75 tahun. Tidak ada perbedaan bermakna secara klinis pada farmakokinetik tiksagevimab dan silgavimab pada pasien usia lanjut dibandingkan dengan pasien yang lebih muda.
5) Gangguan ginjal
   Tiksagevimab dan silgavimab tidak dieliminasi utuh dalam urin sehingga gangguan ginjal diperkirakan tidak akan memengaruhi paparan tiksagevimab dan silgavimab. Demikian pula pada pasien yang mendapatkan dialisis, tidak berdampak pada farmakokinetik tiksagevimab dan silgavimab.
6) Gangguan hati
   Belum diketahui efek gangguan hati terhadap profil farmakokinetik tiksagevimab dan silgavimab.
7) Populasi spesifik lainnya
   Berdasarkan analisis farmakokinetik, profil farmakokinetik tiksagevimab dan silgavimab tidak dipengaruhi oleh jenis kelamin, usia, ras, atau etnis. Simulasi farmakokinetik menunjukkan bahwa berat badan tidak memiliki efek yang relevan secara klinis pada PK tiksagevimab dan silgavimab pada orang dewasa yang sehat pada rentang 36-177 kg.[13]

Prosedur Penyiapan dan Pemberian

Dalam tiap karton mengandung 2 vial, yaitu 1 vial tiksagevimab 150 mg dan 1 vial silgavimab 150 mg.

Penyiapan Obat:

a) Tiksagevimab dan silgavimab disiapkan oleh tenaga kesehatan yang terkualifikasi.
b) Masing-masing tiksagevimab dan silgavimab dikemas dalam vial dosis tunggal. Vial tidak boleh dikocok.
c) Periksa vial secara visual untuk melihat adanya partikel dan perubahan warna. tiksagevimab dan silgavimab merupakan larutan bening sampai opalesen, tidak berwarna sampai agak kuning. Buang vial jika larutan keruh, ada partikel, atau perubahan warna.
d) Ambil 1,5 mL larutan tiksagevimab dan 1,5 mL larutan silgavimab ke dalam 2 (dua) jarum suntik terpisah. Buang sisa cairan di dalam vial.
e) Produk ini bebas pengawet sehingga harus segera digunakan. Jika tidak segera digunakan, simpan larutan tiksagevimab dan silgavimab dalam *syringe* tidak lebih dari 4 jam pada suhu 2-8°C atau pada suhu ruang hingga 25°C.

Pemberian Obat:

a) Tiksagevimab dan silgavimab diberikan oleh tenaga Kesehatan terkualifikasi.
b) Berikan tiksagevimab dan silgavimab secara berurutan.
c) Berikan tiksagevimab dan silgavimab secara intramuskular di lokasi injeksi yang berbeda, sebaiknya diberikan di masing-masing otot gluteal, satu per satu.
d) Pantau secara klinis setelah penyuntikan dan amati setidaknya selama 1 jam.[13]

f. Peringatan dan Perhatian

Mengingat masih terbatasnya data klinis obat ini, KTD (serius dan tidak diharapkan) yang berbeda dari sebelumnya dilaporkan mungkin dapat terjadi.

1) Hipersensitivitas termasuk anafilaksis

   Reaksi hipersensitifitas yang serius termasuk anafilaksis, diamati pada pemberian antibodi monoklonal lainnya dan dapat terjadi pada tiksagevimab dan silgavimab. Jika tanda dan gejala reaksi hipersensitivitas atau anafilaksis yang bermakna secara klinis terjadi, segera hentikan pemberian dan segera berikan terapi suportif yang sesuai. Diperlukan pemantauan secara klinis pasien setelah pemberian suntikan selama 1 jam.

2) Gangguan perdarahan

   Seperti halnya injeksi intramuskular lainnya, tiksagevimab dan silgavimab harus diberikan secara hati-hati pada pasien dengan trombositopenia atau gangguan koagulasi.

3) Kardiovaskular

   Berdasarkan studi PROVENT, terdapat KTD serius termasuk infark miokard dan gagal jantung pada subjek yang menerima tiksagevimab dan silgavimab dibandingkan dengan plasebo. Semua subjek yang mengalami KTD jantung memiliki faktor risiko jantung dan/atau riwayat penyakit kardiovaskular sebelumnya, serta tidak ada pola temporal yang jelas sehingga hubungan sebab akibat antara tiksagevimab dan silgavimab dan peristiwa ini belum dapat ditetapkan.

   Diperlukan penilaian risiko dan manfaat sebelum memulai tiksagevimab dan silgavimab pada individu yang berisiko tinggi untuk mengalami kejadian kardiovaskular, serta disarankan untuk segera mencari pertolongan medis jika mengalami tanda atau

gejala yang menunjukkan kejadian kardiovaskular.[13]

g. Interaksi Obat

Tiksagevimab dan silgavimab tidak diekskresikan melalui ginjal atau dimetabolisme oleh enzim CYP450. Oleh karena itu, interaksi dengan pengobatan bersama obat lain yang diekskresikan melalui ginjal atau yang merupakan substrat, penginduksi, atau penghambat enzim CYP450 kemungkinan tidak terjadi.[13]

h. Efek Samping

KTD yang paling sering dilaporkan pada studi PROVENT (semua *grade*, insiden ≥3%), yaitu:

1) sakit kepala (tiksagevimab dan silgavimab 6% dan plasebo 5%);
2) kelelahan (tiksagevimab dan silgavimab 4% dan plasebo 3%); dan
3) batuk (tiksagevimab dan silgavimab 3% dan plasebo 3%).[13]

3. REGDANVIMAB

Larutan konsentrat untuk infus 60 mg/mL (intravena)

Status:

Kelompok A, B, C

a. Pendahuluan

Regdanvimab adalah antibodi monoklonal IgG1 rekombinan pada manusia yang bekerja pada *receptor binding domain* (RBD) protein *spike* SARS-CoV-2. Uji praklinik yang dilakukan pada 3 (tiga) hewan model (musang, hamster, monyet *rhesus*) menunjukkan penurunan bermakna pada titer virus disertai dengan pengurangan gejala klinis.[164,165]

Hasil uji klinik fase I regdanvimab dengan desain acak, tersamar ganda, berpembanding plasebo pada subjek sehat dan pasien COVID-19 derajat ringan menunjukkan profil keamanan yang cukup baik. Pada subjek sehat, tidak ditemukan KTD terkait obat yang bermakna dan

KTD pada dosis maksimal dapat ditoleransi (80 mg/kg). Sedangkan pada pasien derajat ringan menunjukkan seluruh KTD tidak menyebabkan penghentian studi, serta pemberian regdanvimab lebih baik dalam menurunkan titer virus dibanding plasebo dengan waktu rerata kesembuhan adalah 3,39 vs 5,25 hari.[166]

Efikasi regdanvimab dinilai dalam suatu uji klinik acak, tersamar ganda, dan berpembanding plasebo pada pasien COVID-19 dewasa derajat ringan-sedang yang tidak dirawat inap dan memiliki setidaknya ≥1 gejala COVID-19. Pengobatan dimulai setelah pasien terkonfirmasi COVID-19 pada hari ke-1 atau ke-2 dengan regdanvimab 40 mg/kg, regdanvimab 80 mg/kg, atau plasebo.[165] Hasil penelitian menunjukkan sebagai berikut:

1) Proporsi pasien pada kelompok terapi regdanvimab yang dirawat inap atau menerima suplementasi oksigen akibat COVID-19 hingga hari ke-28 lebih rendah dibandingkan dengan kelompok plasebo. Proporsi pasien pada kelompok regdanvimab 40 mg/kg, 80 mg/kg, dan secara keseluruhan berturut-turut sebesar 4/101 (4%), 5/103 (4,9%), dan 9/204 (4,4%) pasien dibandingkan dengan kelompok plasebo yang menunjukkan nilai sebesar 9/103 (8,7%) pasien. Sedangkan pada pasien berisiko tinggi, proporsi pasien pada kelompok regdanvimab 40 mg/kg, 80 mg/kg, dan secara keseluruhan berturut-turut sebesar 3/70 (4,3%), 5/76 (6,6%), dan 8/146 (5,6%) pasien dibandingkan dengan kelompok plasebo yang menunjukkan nilai sebesar 9/71 (12,7%) pasien.
2) Kelompok regdanvimab mengalami penurunan *viral shedding* pada hari ke-7 dibandingkan kelompok plasebo. Rerata perubahan (SD) *viral shedding* dari *baseline* pada hari ke-7 pada kelompok regdanvimab 40 mg/kg, 80 mg/kg, dan gabungan dosis berturut-

turut sebesar -3,183 (1,579), -3,184 (1,423), dan -3,184 (1,496) log_{10} kopi/mL, sedangkan nilai pada kelompok plasebo sebesar -2,290 (1,709) log_{10} kopi/mL. Hal tersebut menunjukkan bahwa pada hari ke-7 pengobatan, *viral shedding* pada pasien yang mendapat regdanvimab 39% lebih sedikit dibandingkan pasien yang diberi plasebo.

3) Profil keamanan regdanvimab menunjukkan tidak adanya KTD serius yang dilaporkan. Reaksi terkait infus yang terjadi bersifat ringan dan sementara, dengan persentase pelaporan pada seluruh kelompok yang menerima regdanvimab adalah sebesar 0,5% dibandingkan dengan kelompok plasebo 1,8%.[165,167,168]

Studi fase II/III dengan desain acak, tersamar ganda, dengan kelompok paralel dirancang untuk mengevaluasi efikasi, keamanan, dan virologi regdanvimab 40 mg/kg BB pada pasien COVID-19 derajat ringan-sedang yang dirawat jalan dan tidak memerlukan terapi oksigen. Penelitian menunjukkan hasil sebagai berikut:

1) Penurunan risiko rawat inap, terapi oksigen, atau kematian akibat infeksi SARS-CoV-2 hingga hari ke-28 secara bermakna (72%; 3,1 vs 11,1%; p<0,0001) pada pasien dengan risiko tinggi dan sebesar 70% (2,4 vs 8,0%; p<0,0001) pada semua kelompok terapi regdanvimab 40 mg/kg dibandingkan dengan kelompok plasebo.
2) Perbedaan waktu pemulihan klinis antara kedua kelompok perlakuan menunjukkan hasil yang berbeda bermakna (p<0,0001) dengan rasio 1,58 (95%CI=1,31-1,90) untuk pasien yang berisiko tinggi dan 1,50 (95% CI=1,29-1,73) untuk semua pasien yang diacak. Proporsi pasien yang mencapai pemulihan klinis hingga hari ke-14 pada pasien berisiko tinggi pada kelompok regdanvimab 40 mg/kg dibandingkan kelompok plasebo adalah 63,2% vs 48,8%, sedangkan pada seluruh pasien yang diacak adalah 65,5% vs

52,3%.

3) Nilai median (95%CI) waktu pemulihan klinis hingga hari ke-14 pada pasien yang berisiko tinggi dari kelompok regdanvimab adalah 9,27 (8,27-11,05) hari, sedangkan pada semua pasien adalah 8,38 (7,91-9,33) hari. Waktu pemulihan klinis pada kelompok plasebo adalah 13,25 (11,94-NC) hari. Pada kelompok plasebo, nilai median tidak dapat dihitung karena kurang dari 50% pasien yang mencapai pemulihan klinis hingga hari ke-14.
4) Regdanvimab ditoleransi dengan baik dan tidak menunjukkan adanya masalah keamanan yang bermakna. Reaksi terkait infus bersifat ringan dan sementara dengan sebagian besar pasien sembuh dalam 1-3 hari.[165,168]

Dengan munculnya varian Omicron, beberapa penelitian dengan metode in silico atau menggunakan pemodelan telah dipublikasikan. Hasil penelitian tersebut cukup konsisten, yaitu terdapat potensi penurunan kemampuan beberapa antibodi monoklonal, termasuk regdanvimab, dalam menetralisasi varian Omicron.[169,170,171]

Berdasarkan data uji klinik yang menunjukkan efikasi dan keamanan untuk penanganan COVID-19, beberapa negara dan WHO memberikan persetujuan atau rekomendasi penggunaan regdanvimab sebagai berikut:

1) BPOM menerbitkan EUA untuk regdanvimab dengan indikasi untuk pengobatan COVID-19 pada pasien dewasa yang tidak membutuhkan terapi oksigen dan berisiko tinggi mengalami COVID-19 yang berat.[165,172]
2) *Ministry of Food and Drug Safety* (MFDS), Korea Selatan, memberikan *conditional marketing* regdanvimab untuk pengobatan COVID-19 pada pasien dewasa usia ≥60 tahun, atau memiliki ≥1 kondisi medis penyerta (penyakit kardiovaskular,

penyakit saluran pernapasan kronis, diabetes, tekanan darah tinggi) yang mengalami COVID-19 derajat ringan hingga sedang.Namun, per Februari 2022 pemerintah Korea Selatan menghentikan suplai regdanvimab karena dianggap tidak efektif untuk varian Omicron.[169–171]

3) EMA memberikan persetujuan penggunaan regdanvimab untuk pengobatan COVID-19 terkonfirmasi positif pada pasien dewasa yang tidak membutuhkan terapi oksigen dan berisiko tinggi mengalami COVID-19 derajat berat.[173,174]
4) TGA memberikan persetujuan sementara sementara regdanvimab untuk pengobatan COVID-19 derajat ringan-sedang pada pasien dewasa yang terkonfirmasi terinfeksi SARS-CoV-2 untuk mencegah perburukan kondisi kesehatan akibat COVID-19.[175]
5) Badan regulator obat di Brazil (ANVISA) memberikan persetujuan darurat regdanvimab untuk pengobatan COVID-19 derajat ringan-sedang pada pasien dewasa yang tidak memerlukan suplementasi oksigen dengan konfirmasi laboratorium terinfeksi SARS-CoV-2 dan memiliki risiko tinggi mengalami COVID-19 derajat berat.[176]
6) Swissmedic memberikan persetujuan sementara regdanvimab untuk pengobatan COVID-19 pada pasien dewasa yang tidak memerlukan terapi oksigen atau rawat inap dan berisiko tinggi mengalami COVID-19 derajat berat.[177]

b. Indikasi

Pengobatan COVID-19 pada pasien dewasa yang tidak membutuhkan terapi oksigen dan berisiko tinggi mengalami COVID-19 derajat berat.

Faktor yang dimaksud berisiko tinggi mengalami COVID-19 derajat berat, termasuk namun tidak terbatas pada:

1) usia lanjut;

2) obesitas;
3) penyakit kardiovaskular, termasuk hipertensi;
4) penyakit paru kronis, termasuk asma;
5) diabetes mellitus tipe 1 atau tipe 2;
6) penyakit ginjal kronis, termasuk yang menjalani dialisis;
7) penyakit hati kronis; dan/atau
8) imunosupresi, berdasarkan penilaian dokter. Contohnya mendapat pengobatan kanker, transplantasi sumsum tulang atau transplantasi organ, penurunan kekebalan tubuh, *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) (jika tidak terkontrol dengan baik atau terbukti menderita *Acquired Immunodeficiency Syndrome*/AIDS), anemia sel sabit, talasemia, dan penggunaan obat yang melemahkan sistem kekebalan dalam waktu lama.[165]

c. Kontraindikasi

Hipersensitif terhadap zat aktif atau salah satu eksipien (*L-histidine, L-histidine monohydrochloride monohydrate, L-arginine monohydrochloride, polysorbate 80, water for injections*).[165]

d. Mekanisme Kerja

Mekanisme kerja regdanvimab pada infeksi SARS-CoV-2 adalah melalui pengikatan dengan RBD protein *spike* SARS-CoV-2, sehingga menghambat interaksi antara RBD SARS-CoV-2 dengan reseptor seluler, yaitu ACE2, dan akibatnya menghalangi masuknya SARS-CoV-2 ke dalam sel inang.[164,165]

Obat ini diketahui dapat menetralisasi SARS-CoV-2 varian D614G tanpa adanya efek *antibody-dependent enhancement* (ADE). Aktivitas netralisasi regdanvimab secara *in vitro* terhadap SARS-CoV-2 dievaluasi dengan *plaque reduction neutralization test* (PRNT) menggunakan sel VeroE6 menunjukkan nilai *Inhibition Concentration* 50% (IC_{50}) sebesar 9,70 ng/ml. Studi tersebut juga menunjukkan bahwa regdanvimab memiliki kemampuan

netralisasi terhadap varian Alpha dan Zeta yang sebanding dengan *wild type,* sedangkan penurunan kepekaan teramati pada varian Beta dan Epsilon.[165] Studi pre-klinik *in vivo* menunjukkan bahwa regdanvimab menunjukkan efek netralisasi terhadap varian Delta, Beta, dan Gamma yang sebanding dengan *wild type*. Obat ini juga memiliki kemampuan netralisasi terhadap varian Lambda berdasarkan studi *cell based pseudovirus* yang dilakukan oleh NIH.[178] Namun, berdasarkan studi terkini, obat ini mengalami penurunan kemampuan netralisasi terhadap varian Omicron.[169–171]

e. Dosis

Regdanvimab hanya dapat diberikan jika penyedia layanan kesehatan memiliki fasilitas untuk mengatasi KTD yang berat, seperti anafilaksis.[165]

1) <u>Rekomendasi dosis</u>

Dosis regdanvimab yang dianjurkan adalah infus intravena tunggal 40 mg/kg. Pengobatan harus dimulai sesegera mungkin setelah diagnosis, dan tidak lebih dari 7 hari setelah timbulnya gejala. Perhitungan dosis dapat dilihat pada Tabel 15.

2) <u>Durasi pengobatan dan pemantauan</u>

Diberikan sebagai infus intravena selama 90 menit. Pasien dipantau secara klinis selama pemberian dan diamati setidaknya 1 jam setelah infus selesai.

3) <u>Populasi khusus</u>

a) Anak: belum ada data efikasi dan keamanan.
b) Usia lanjut: tidak diperlukan penyesuaian dosis.
c) Gangguan ginjal: belum ada data efikasi dan keamanan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal, namun *clearance* obat diperkirakan tidak terpengaruh oleh gangguan ginjal. Oleh karena itu, tidak diperlukan penyesuaian dosis.
d) Gangguan hati: belum ada data keamanan dan efikasi pada pasien dengan gangguan fungsi hati,

namun *clearance* obat diperkirakan tidak terpengaruh oleh gangguan fungsi hati. Oleh karena itu, tidak diperlukan penyesuaian dosis.

4) Prosedur Penyiapan

Regdanvimab konsentrat untuk larutan infus harus disiapkan oleh tenaga kesehatan menggunakan teknik aseptik:

a) Keluarkan vial regdanvimab dari penyimpanan suhu dingin dan sebelum persiapan diamkan larutan infus selama kurang lebih 20 menit agar mencapai suhu ruangan (tidak melebihi 30°C). **Jangan sampai terkena panas langsung. Jangan mengocok vial.**

b) Regdanvimab adalah larutan infus yang bening hingga opalesen, tidak berwarna hingga kuning pucat. Periksa vial regdanvimab secara visual. Jika teramati terdapat partikel atau perubahan warna, vial harus dibuang, dan vial baru harus digunakan untuk persiapan.

c) Hitung total volume regdanvimab yang akan diberikan.

Perhitungan untuk menentukan volume regdanvimab yang akan diberikan:

$$\frac{\textbf{Berat badan pasien } (kg) \textbf{x dosis regdanvimab } (40\frac{mg}{kg})}{\textbf{konsentrasi vial } (60\frac{mg}{ml})} = \textbf{volume regdanvimab } (ml)$$

Perhitungan untuk menentukan jumlah vial regdanvimab yang akan diberikan:

$$\frac{\textbf{Total volume regdanvimab } (ml) \textbf{yang akan diberikan}}{\textbf{total volume per vial } (16\frac{ml}{vial})} = \textbf{jumlah vial regdanvimab yang dibutuhkan}$$

Tabel 15. Perhitungan Dosis untuk Pasien yang Menerima Regdanvimab 40 mg/kgBB dengan BB ≥40 kg Hingga ≤120 kg

BB (kg)	Dosis total (mg)	Volume (mL)	Vial (n)
40	1.600	26,7	1,7
60	2.400	40	2,5
80	3.200	53,3	3,3
100	4.000	66,7	4,2
120	4.800	80	5

Catatan: Jika BB >200 kg, perhitungan dosis harus menggunakan 200 kg. Dosis maksimal yang dianjurkan adalah 8.000 mg.

d) Encerkan regdanvimab dalam kantong 250 ml yang mengandung larutan NaCl 0,9% untuk infus intravena.
   i. Ambil dan buang larutan NaCl 0,9% dari kantong infus sejumlah volume regdanvimab yang akan digunakan (dihitung sesuai dengan Tabel 15).
   ii. Ambil volume regdanvimab yang telah dihitung dari vial menggunakan jarum suntik steril.
   iii. Masukkan regdanvimab ke kantong infus, sehingga total volume akhir dari infus tetap 250 mL.

e) Secara perlahan kantong dibolak-balikkan dengan tangan kira-kira 10 kali untuk mencampur larutan. Jangan dikocok.

f) Produk ini bebas pengawet dan oleh karena itu, dari sudut pandang mikrobiologi, larutan infus yang disiapkan harus segera digunakan. Jika tidak segera digunakan, waktu dan kondisi penyimpanan sebelum digunakan adalah tanggung jawab pengguna dan biasanya tidak lebih dari 24 jam pada suhu 2-8°C, kecuali jika pengenceran dilakukan dalam kondisi aseptik yang terkontrol dan tervalidasi. Jika larutan didinginkan, sebelum pemberian, diamkan larutan infus selama kurang lebih 20 menit agar mencapai suhu ruangan (tidak

melebihi 30°C).

g) Secara fisik dan kimia, larutan infus regdanvimab yang disiapkan dalam larutan NaCl 0,9% stabil selama 72 jam pada suhu 2-8°C atau 4 jam pada suhu ≤30°C.[165]

f. Peringatan dan Perhatian

1) Ketertelusuran (*traceability*)
   Nama dan nomor bets produk yang diberikan harus dicatat dengan jelas.
2) Hipersensitivitas
   Reaksi hipersensitivitas yang serius, termasuk anafilaksis, jarang diamati. Jika tanda dan gejala reaksi hipersensitivitas atau anafilaksis yang signifikan secara klinis terjadi, segera hentikan pemberian regdanvimab, dan segera berikan terapi suportif yang sesuai.
3) Reaksi terkait infus
   Reaksi terkait infus telah diamati dengan pemberian regdanvimab. Tanda dan gejala reaksi terkait infus mungkin termasuk demam, sesak napas, menggigil, mual, sakit kepala, bronkospasme, hipotensi, angioedema, iritasi tenggorokan, ruam termasuk urtikaria, pruritus, mialgia, dan pusing. Jika terjadi reaksi terkait infus, pertimbangkan untuk memperlambat atau menghentikan infus regdanvimab, dan segera berikan terapi suportif yang sesuai.
4) Penurunan respons imun
   Terdapat risiko teoretis bahwa pemberian antibodi dapat menurunkan respons imun endogen terhadap SARS-CoV-2 dan membuat pasien lebih rentan terhadap infeksi ulang.
5) Kehamilan
   i. Belum ada data keamanan dan efikasi pada wanita hamil.
   ii. Belum ada data toksisitas nonklinik terhadap

reproduksi.

iii. Dalam studi *in-vitro* reaktivitas silang pada jaringan (*tissue cross-reactivity*/TCR) dengan regdanvimab menggunakan jaringan janin dan neonatus, tidak ada relevansi klinis yang terdeteksi pada jaringan janin. IgG1 dapat menembus sawar darah plasenta. Oleh karena itu, regdanvimab berpotensi untuk ditransfer dari ibu ke janin. Belum diketahui apakah potensi transfer regdanvimab memberikan manfaat atau risiko terhadap perkembangan janin.

iv. Karena terbatasnya data, penggunaan regdanvimab pada wanita hamil hanya boleh dipertimbangkan jika kemungkinan manfaatnya lebih besar daripada risiko bagi wanita hamil dan janinnya.

6) Menyusui

Belum diketahui apakah regdanvimab diekskresikan dalam ASI, efeknya pada bayi yang disusui, atau efeknya pada produksi ASI.

7) Kesuburan

h) Belum ada studi fertilitas yang dilakukan.[165]

g. Interaksi Obat

1) Belum ada studi interaksi obat yang dilakukan dengan regdanvimab.
2) Regdanvimab adalah antibodi monoklonal yang tidak diekskresi melalui ginjal atau dimetabolisme oleh enzim CYP450. Oleh karena itu, interaksi dengan obat yang dikonsumsi bersamaan yang diekskresikan melalui ginjal atau yang merupakan substrat, penginduksi, atau penghambat enzim CYP450 dianggap tidak mungkin terjadi.
3) Pemberian regdanvimab secara bersamaan dengan vaksin COVID-19 belum diteliti.[165]

h. Efek Samping

1) Ringkasan profil keamanan

a) Keamanan regdanvimab didasarkan pada data sementara dari uji klinik fase II/III dari 325 pasien

COVID-19 yang tidak dirawat inap.

b) Efek samping yang paling sering dilaporkan oleh pasien COVID-19 derajat ringan hingga sedang adalah hipertrigliseridemia (2,8%).

c) Tabulasi ringkasan efek samping

Efek samping regdanvimab yang dilaporkan berdasarkan uji klinik pada subjek sehat dan pasien COVID-19 derajat ringan-sedang tercantum dalam Tabel 16 berdasarkan sistem kelas organ dan frekuensi.

Tabel 16. Daftar Efek Samping Regdanvimab

Sistem kelas organ	**Efek samping**
Gangguan sistem darah dan limfatik	
Sering	Neutropenia
Gangguan metabolisme dan nutrisi	
Sering	Hipertrigliseridemia
Tidak sering	Hiperkalemia, dislipidemia
Gangguan sistem saraf	
Tidak sering	Sakit kepala
Gangguan helatobilier	
Tidak sering	Hepatitis
Gangguan jaringan kulit dan subkutan	
Tidak sering	Ruam
Gangguan ginjal dan saluran kemih	
Tidak sering	Proteinuria
Gangguan umum dan kondisi tempat pemberian	
Tidak sering	Demam
Investigasi	
Tidak sering	*Gamma-glutamyltransferase* meningkat, *creatine phosphokinase* darah meningkat, *lactate dehydrogenase* darah meningkat, *C-reactive protein* meningkat
Cedera, keracunan, dan komplikasi prosedur	
Tidak Sering	Reaksi terkait infus (misal demam dan sesak napas)

*Definisi frekuensi: sangat sering (≥1/10); sering (≥1/100 hingga <1/10); tidak sering (≥1/1.000 hingga <1/100); jarang (≥1/10.000 hingga <1/1.000).

d) Reaksi terkait infus
Reaksi langsung terkait infus yang tidak serius teramati pada 0,5% pasien yang mendapat regdanvimab. Kejadian sesak napas yang dilaporkan bersifat ringan dan demam dengan tingkat keparahan sedang, dan pulih setelah mendapat terapi suportif dengan antipiretik dan oksigen.[165]

4. SOTROVIMAB

Larutan konsentrat untuk infus 62,5 mg/mL (intravena)

Status:

Kelompok A, C

a. Pendahuluan

Sotrovimab adalah antibodi monoklonal IgG1-kappa rekombinan manusia yang diketahui memiliki kemampuan menetralisasi SARS-CoV-2 secara *in-vitro* dan *in*-vivo.[179,180] Efikasi dan keamanan sotrovimab untuk penggunaan pada kasus COVID-19 telah diteliti pada beberapa studi sebagai berikut:

1) Studi fase III *COVID-19 Monoclonal antibody Efficacy Trial-Intent to Care Early* (COMET-ICE) dengan desain acak, tersamar ganda, dan berpembanding plasebo pada 583 pasien COVID-19 dewasa rawat jalan derajat ringan-sedang berusia ≥18 tahun dengan ≥1 penyakit penyerta (diabetes, obesitas, gagal ginjal kronik, gagal jantung, penyakit paru obstruksi menahun (*Chronic Obstructive Pulmonary Disease*/COPD) atau asma derajat sedang hingga berat), atau berusia ≥55 tahun tanpa mempertimbangkan penyakit penyerta. Sebanyak 1.057 subjek diacak dan mendapatkan sotrovimab 500 mg secara infus intravena sebagai monoterapi atau plasebo. Hasil studi menunjukkan proporsi pasien yang mengalami progresivitas penyakit

(dirawat inap atau meninggal karena berbagai penyebab) pada hari ke-29 pada kelompok sotrovimab sebesar 1,1% sedangkan plasebo 5,7%[180,181], atau secara bermakna menurunkan risiko rawat inap dan kematian (*adjusted relative risk reduction*) pada hari ke-29 sebesar 79% (95% CI: 50%, 91%).[180] Dalam *subset* populasi *intention to treat* (ITT) yang terkonfirmasi secara virologi melalui *swab* nasofaring yang terkuantifikasi pada hari ke-1 dan ke-8 (N =639), rerata penurunan *viral load* pada hari ke-8 lebih besar pada subjek yang diobati dengan sotrovimab (-2,610 $\log_{10}$ kopi/mL) dibandingkan plasebo (-2,358); *mean difference* = -0,251, 95% CI (-0,415, -0,087). KTD yang paling umum terjadi pada kelompok sotrovimab adalah ruam (1%) dan diare (2%) yang semuanya bersifat ringan atau sedang. Tidak ada *treatment emergent adverse event* lainnya yang dilaporkan dengan presentase lebih tinggi pada kelompok sotrovimab dibandingkan plasebo. Berdasarkan temuan tersebut, sotrovimab berpotensi dalam menurunkan risiko perburukan pada pasien COVID-19 derajat ringan-sedang yang berisiko tinggi.[180,181]

2) Studi fase III dengan desain acak, *multi-center, open label* (*COVID-19 Monoclonal Antibody Efficacy Trial–Treatment of Acute COVID-19 with Intramuscular Monoclonal Antibody*/COMET-TAIL) yang bertujuan untuk mengevaluasi efikasi, keamanan, dan tolerabilitas pemberian dosis tunggal sotrovimab 500 mg secara intravena selama 15 menit pada pasien COVID-19 derajat ringan-sedang yang tidak dirawat inap, berusia ≥12 tahun dengan setidaknya disertai satu penyakit penyerta (seperti diabetes, obesitas, penyakit ginjal kronik, penyakit kelainan jantung, penyakit paru kronik, *sickle cell disease,* gangguan *neurodevelopmental,* penyakit imunosupresif atau

memperoleh pengobatan imunosupresif, atau penyakit hati kronik), atau berusia ≥55 tahun tanpa mempertimbangkan penyakit penyerta. Hasil studi menunjukkan bahwa 5 dari 378 (1,3%) subjek yang datanya dianalisis mengalami perburukan yang memerlukan rawat inap selama >24 jam akibat penyakit apapun pada hari ke-29. Tidak ada kematian dengan penyebab apapun yang dilaporkan hingga hari ke-29.[180]

3) Studi multinasional, acak, tersamar ganda, berpembanding plasebo dilakukan pada pasien COVID-19 dewasa (usia ≥18 tahun) yang dirawat inap (*Therapeutics for Inpatients with COVID-19*/TICO) dan diberikan dosis tunggal sotrovimab 500 mg secara intravena selama 60 menit atau plasebo. Hasil studi menunjukkan bahwa pada hari ke-5 kelompok sotrovimab memiliki luaran yang lebih baik secara bermakna dibandingkan plasebo (skala pulmonal sebesar 1,07 [95% CI: 0,74-1,56] atau skala pulmonal plus komplikasi sebesar 1,08 [0.74–1,58]. Pada hari ke 90, pemulihan klinis berkelanjutan terjadi pada 151 (85%) pasien pada kelompok plasebo dibandingkan dengan 160 (88%) pasien pada kelompok sotrovimab (*adjusted rate ratio* 1,12 [95% CI: 0,91-1,37]). Luaran keamanan gabungan (kematian, KTD serius, kegagalan fungsi organ, dan koinfeksi yang serius) hingga hari ke-90 terjadi pada 48 (27%) pasien pada kelompok plasebo dan 42 (23%) pada kelompok sotrovimab. Sejumlah 13 (7%) pasien pada kelompok plasebo dan 14 (8%) pasien pada kelompok sotrovimab meninggal hingga hari ke 90. Berdasarkan hasil tersebut, sotrovimab tidak menunjukkan efikasi dalam memperbaiki luaran klinis pada pasien dewasa yang dirawat inap akibat COVID-19.[182]

Berdasarkan hasil uji klinik tersebut di atas, beberapa

negara dan WHO memberikan persetujuan atau rekomendasi penggunaan sotrovimab dalam kondisi darurat, antara lain:

1) *WHO Living guideline* mencantumkan *conditional recommendation* untuk penggunaan sotrovimab bagi pasien COVID-19 yang tidak bergejala berat, namun berisiko tinggi dirawat inap. Pedoman tersebut juga menyebutkan bahwa sotrovimab mengalami penurunan aktivitas netralisasi terhadap varian Omicron *sublineage* BA.2.[5]
2) US-FDA memberikan EUA untuk pengobatan COVID-19 dewasa dan anak (usia ≥12 tahun dan BB ≥40 kg) derajat ringan-sedang yang memiliki risiko perburukan menjadi berat, termasuk rawat inap atau kematian. Sotrovimab tidak disetujui penggunaannya pada pasien COVID-19 yang kemungkinan besar disebabkan oleh varian Omicron *sublineage* BA.2.[183]
3) EMA memberikan CMA untuk pengobatan pada pasien COVID-19 dewasa dan remaja (umur ≥12 tahun dan BB ≥40 kg) yang tidak memerlukan suplementasi oksigen dan berisiko mengalami perburukan menjadi COVID-19 derajat berat.[179]
4) TGA memberikan persetujuan sementara sSotrovimab untuk pengobatan COVID-19 dewasa dan remaja (usia ≥12 tahun dan BB ≥40 kg) yang tidak memerlukan suplementasi oksigen karena COVID-19 dan memiliki peningkatan risiko perburukan menjadi dirawat inap atau kematian.[184]
5) *Health Canada* memberikan persetujuan penggunaan sotrovimab untuk pengobatan COVID-19 derajat ringan-sedang pada pasien dewasa dan remaja (usia ≥12 tahun dan BB ≥40 kg) yang memiliki risiko perburukan sehingga memerlukan rawat inap dan/atau kematian.[185]
6) Uni Emirat Arab, Kuwait dan Bahrain menerbitkan

EUA untuk sotrovimab bagi pasien COVID-19 dewasa dan anak-anak (usia ≥12 tahun dan BB ≥40 kg) dengan derajat ringan-sedang yang berisiko mengalami perbukuran menjadi berat.[186]

7) *Health Sciences Singapore* (HSA) memberikan *interim authorization* untuk pasien COVID-19 usia ≥18 tahun derajat ringan-sedang yang tidak memerlukan suplementasi oksigen namun memiliki risiko perburukan.[187]

b. Indikasi

Berdasarkan EUA oleh US-FDA

Pengobatan COVID-19 dewasa dan anak (≥12 tahun dan BB ≥40 kg) derajat ringan-sedang (tidak memerlukan suplementasi oksigen) yang memiliki risiko perburukan gejala menjadi berat, termasuk rawat inap atau kematian.

Berikut adalah kondisi medis atau faktor yang termasuk, namun tidak terbatas, berisiko tinggi untuk memperburuk kondisi pasien COVID-19 menjadi berat:

1) Usia lanjut, misalnya ≥65 tahun.
2) Obesitas atau kelebihan BB, misalnya *Body Mass Index* (BMI) >25 kg/m^2, atau BMI ≥85 persentil berdasarkan usia dan jenis kelamin pada tabel pertumbuhan *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) bagi pasien usia 12-17 tahun.
3) Kehamilan.
4) Penyakit ginjal kronis.
5) Diabetes.
6) Penyakit imunosupresif atau sedang dalam pengobatan menggunakan imunosupresan.
7) Penyakit kardiovaskular (termasuk penyakit jantung kongenital) atau hipertensi.
8) Penyakit paru kronis, contohnya COPD, asma (sedang-berat), penyakit paru interstisial, *cystic fibrosis*, dan hipertensi pulmonal.
9) Penyakit anemia sel sabit.

10) Gangguan perkembangan saraf (misalnya *cerebral palsy*) atau kondisi lain yang memengaruhi kompleksitas medis (misalnya sindroma penyakit genetik atau gangguan metabolisme dan kelainan kongenital berat).
11) Memiliki kondisi yang bergantung pada alat bantu medis (misalnya trakeostomi, gastrostomi, atau ventilasi tekanan positif [tidak terkait dengan COVID-19]).

Pembatasan persetujuan penggunaan:

1) Sotrovimab tidak disetujui untuk pengobatan COVID-19 derajat ringan-sedang pada wilayah geografi dimana infeksi kemungkinan disebabkan oleh varian SARS-CoV-2 yang tidak peka terhadap obat ini.
2) Sotrovimab tidak disetujui penggunaannya untuk populasi pasien dewasa atau anak yang:
   a) dirawat inap karena COVID-19;
   b) memerlukan terapi oksigen karena COVID-19; atau
   c) memerlukan peningkatan kebutuhan oksigen karena COVID-19 yang disertai penyakit penyertanya.
3) Manfaat pengobatan sotrovimab belum teramati pada pasien yang dirawat inap akibat COVID-19. Antibodi monoklonal SARS-CoV-2 dapat menyebabkan perburukan luaran klinis ketika diberikan pada pasien COVID-19 yang dirawat inap dan memerlukan oksigen dengan laju alir tinggi atau ventilasi mekanik.[180,188]

c. Kontraindikasi

Hipersensitif atau riwayat anafilaksis terhadap zat aktif atau salah satu eksipien (*histidine, histidine monohydrochloride monohydrate, sucrose, polysorbate 80, methionine*).[179,180]

d. Mekanisme Kerja

Sotrovimab merupakan antibodi monoklonal IgG1-kappa rekombinan manusia yang berikatan dengan *preserved* epitop protein *spike* RBD SARS-CoV-2 dan

memiliki konstanta disosiasi (K_D) sebesar 0,21 nM, namun tidak bersaing untuk berikatan dengan reseptor ACE2 manusia (IC_{50} >33.6 nM [5 µg/mL]). Sotrovimab menghambat langkah setelah perlekatan virus dan sebelum fusi virus dengan membran sel.[179,180]

Aktivitas antivirus

Sotrovimab diketahui memiliki kemampuan menetralisasi SARS-CoV-2 secara *in vitro* (EC_{50} 100,1 ng/mL) serta secara efektif menetralisasi virus tipe *pseudo* yang mengandung *spike* SARS-CoV-2. Sotrovimab memiliki aktivitas *antibody-dependent cell mediated cytotoxicity* (ADCC) pada kultur sel menggunakan isolat sel *natural killer* (NK) pasca pemberian sel target yang mengekspresikan protein *spike*. Sotrovimab juga memiliki aktivitas *antibody dependent cellular phagocytosis* (ADCP) dalam *cell-based assays* menggunakan monosit CD14+ yang menargetkan sel yang mengekspresikan protein spike. Studi resistansi antivirus secara *in-vitro* menunjukkan bahwa sotrovimab dapat mempertahankan aktivitasnya terhadap VoCs, termasuk varian Alpha, Beta, Gamma, Delta, dan Omicron *sublineage* BA.1. Namun mengalami penurunan kemampuan netralisasi terhadap Omicron *sublineage* BA.2.[5, 169,170,171,180, 189]

e. Dosis

1) Rekomendasi dosis

Dosis sotrovimab pada pasien dewasa dan anak (≥12 tahun dan BB ≥40 kg) adalah 500 mg. Sotrovimab harus diberikan sesegera mungkin setelah terkonfirmasi positif SARS-CoV-2 dan dalam 10 hari sejak onset gejala. Sotrovimab harus diencerkan dan diberikan sebagai infus intravena tunggal selama 30 menit. Pasien dipantau secara klinis selama pemberian dan diamati setidaknya 1 jam setelah pemberian infus selesai.[180]

2) <u>Populasi khusus</u>

a) Kehamilan atau laktasi
   Penyesuaian dosis tidak direkomendasikan pada wanita hamil atau menyusui.
b) Anak
   Penyesuaian dosis tidak direkomendasikan pada anak usia ≥12 tahun dan BB ≥40 kg. Belum ada data untuk penggunaan sotrovimab pada anak usia <12 tahun dan BB <40 kg.
c) Usia lanjut
   Farmakokinetik sotrovimab belum diketahui untuk pasien ≥65 tahun. Namun, penyesuaian dosis tidak direkomendasikan pada pasien usia lanjut.
d) Gangguan ginjal
   Belum ada studi pada pasien dengan gangguan ginjal. Namun, penyesuaian dosis dianggap tidak perlu.
e) Gangguan hati
   Belum diketahui apakah penyesuaian dosis diperlukan untuk pasien dengan gangguan hati. Belum ada studi yang dilakukan terkait hal tersebut.[2]

3) Prosedur Penyiapan

Sotrovimab disediakan dalam bentuk vial dosis tunggal yang harus diencerkan sebelum pemberian pada pasien. Obat ini harus disiapkan oleh tenaga kesehatan professional yang terkualifikasi dengan menggunakan teknik aseptik.

a) Persiapan pengenceran
   i. Ambil satu vial sotrovimab dari lemari pendingin (2°-8°C). Biarkan vial menyesuaikan dengan suhu ruang, lindungi dari cahaya, selama 15 menit.
   ii. Lakukan pengecekan vial secara visual untuk memastikan bahwa produk tersebut bebas dari

partikel, perubahan warna, dan tidak terdapat kerusakan vial yang terlihat. Jika hal-hal tersebut teramati, maka vial dinyatakan tidak dapat digunakan dan harus dibuang. Gunakan vial baru. Sediaan sotrovimab berupa larutan jernih, tidak berwarna atau kuning kecoklatan.

iii. Putar vial dengan hati-hati beberapa kali sebelum digunakan, tanpa menimbulkan gelembung udara. Jangan dikocok.

b) Instruksi pengenceran

i. Ambil dan buang 8 mL larutan dari kantong infus yang berisi 50 mL atau 100 mL larutan NaCl 0,9% untuk injeksi.

ii. Ambil 8 mL sotrovimab dari vial dan injeksikan ke kantong infus.

iii. Buang produk yang tersisa di vial mengingat produk ini tidak mengandung pengawet. Vial ditujukan untuk penggunaan tunggal dan hanya dapat digunakan untuk 1 pasien.

iv. Sebelum dilakukan pemasangan infus, goyangkan kantong infus secara perlahan 3-5x. Jangan balikkan kantong infus. Hindari pembentukan gelembung udara.

v. Larutan hasil pengenceran harus segera digunakan. Jika pemberian segera tidak dimungkinkan, larutan hasil pengenceran dapat disimpan hingga 4 jam pada suhu ruang (20-25°C) atau lemari pendingin hingga 24 jam (2-8°C).[179,180]

f. Peringatan dan Perhatian

1) Hipersensitivitas

Anafilaksis telah dilaporkan pasca pemberian infus sotrovimab. Jika tanda dan gejala hipersensitivitas yang bermakna secara klinis terjadi, maka pemberian sotrovimab harus dihentikan segera dan berikan

terapi suportif.

2) Reaksi terkait infus

   Reaksi terkait infus ringan hingga sedang telah dilaporkan pada pemberian sotrovimab hingga 24 jam pasca infus selesai. Namun, reaksi terkait infus juga dapat berat atau mengancam jiwa. Tanda dan gejala dapat berupa demam, kesulitan bernapas, penurunan saturasi oksigen, kelelahan, aritmia, nyeri dada, lemah, gangguan status mental, mual, sakit kepala, bronkospasme, hipotensi, hipertensi, angioedema, iritasi tenggorokan, ruam termasuk urtikaria, pruritus, myalgia, reaksi vaso-vagal (misal pre-sinkop, sinkop), pusing, dan berkeringat. Jika reaksi terkait infus terjadi, pertimbangkan untuk memperlambat atau menghentikan infus dan berikan terapi suportif.

3) Ketertelusuran

   Untuk meningkatkan ketertelusuran, nama dan nomor bets produk harus dicatat dengan jelas.

4) Perburukan klinis pasca pemberian antibodi monoklonal SARS-CoV-2

   Perburukan klinis pasca pemberian antibodi monoklonal SARS-CoV-2 dapat meliputi gejala demam, hipoksia atau kesulitan bernapas, aritmia, kelelahan, dan gangguan mental. Beberapa kejadian tersebut membutuhkan rawat inap. Tidak diketahui apakah kejadian tersebut terkait dengan penggunaan antibodi monoklonal SARS-COV-2 atau perburukan kondisi COVID-19.

5) Terbatasnya manfaat dan potensi risiko pada pasien dengan COVID-19 gejala berat

   Manfaat pengobatan dengan sotrovimab belum teramati pada pasien COVID-19 yang dirawat inap. Antibodi monoklonal SARS-CoV-2 dapat memperburuk luaran klinis ketika diberikan kepada

pasien COVID-19 yang dirawat inap dan membutuhkan oksigen kanula hidung arus tinggi atau ventilasi mekanik. Oleh karena itu, sotrovimab tidak disetujui penggunaannya pada pasien yang:

a) dirawat inap karena COVID-19;
b) memerlukan terapi oksigen karena COVID-19; atau
c) memerlukan peningkatan kebutuhan oksigen karena COVID-19 yang disertai penyakit penyertanya.

6) Kehamilan
   a) Belum ada data yang memadai untuk mengevaluasi risiko sotrovimab pada cacat lahir, keguguran, atau KTD pada ibu atau pada janinnya.
   b) Belum ada data yang ditemukan terkait efek sotrovimab pada uji nonklinik toksisitas reproduksi pada hewan. Pada studi *in-vitro*, *cross-reactive binding assay* menggunakan *protein array* yang diperkaya protein embriofetus manusia, tidak ada relevansi klinis yang terdeteksi pada jaringan janin. Mengingat IgG1 dapat menembus sawar darah plasenta, sotrovimab berpotensi untuk ditransfer dari ibu ke janin. Belum diketahui apakah potensi transfer sotrovimab memberikan manfaat atau risiko terhadap perkembangan janin.
   c) Sotrovimab hanya dapat digunakan selama kehamilan jika potensi manfaatnya melebihi potensi risiko terhadap ibu dan janin.
7) Menyusui

   Belum ada data ekskresi sotrovimab pada ASI, serta efek pada bayi yang disusui atau produksi ASI. IgG diketahui dapat diekskresikan ke dalam ASI. Kurangnya data klinis selama laktasi menyebabkan

risiko sotrovimab pada bayi selama menyusui belum diketahui. Namun, manfaat laktasi pada bayi, kebutuhan klinis ibu terhadap sotrovimab, dan potensi efek sampingnya pada bayi atau kondisi penyerta ibu perlu dipertimbangkan.

8) Fertilitas
   Studi fertilitas belum dilakukan.
9) Penggunaan pada anak
   Penggunaan sotrovimab tidak disetujui untuk pasien usia <12 tahun atau BB <40 kg. Keamanan dan efektivitas sotrovimab belum dievaluasi pada pasien anak. Dosis regimen yang direkomendasikan untuk pasien berusia 12-18 tahun, BB ≥40 kg, diperkirakan paparan serumnya sebanding dengan yang diamati pada orang dewasa berdasarkan pendekatan skala alometrik (yang memperhitungkan efek perubahan berat badan yang terkait dengan usia pada *clearance* dan volume distribusi).
10) Penggunaan pada usia lanjut
   Dari 528 subjek yang menerima Sotrovimab pada studi COMET-ICE, 20% diantaranya berusia ≥65 tahun dan 11% berusia ≥70 tahun. Dari 378 subjek yang diikutsertakan dalam *primary analysis population* dan menerima sotrovimab pada studi COMET-TAIL, 25% diantaranya berusia ≥65 tahun dan 8% berusia ≥70 tahun. Perbedaan farmakokinetika Sotrovimab pada pasien usia lanjut dibandingkan dengan pasien yang lebih muda belum dikuantifikasi.
11) Gangguan ginjal
   Belum ada uji klinik untuk mengevaluasi efek gangguan ginjal pada farmakokinetika sotrovimab. Sotrovimab tidak dieliminasi utuh di urin, sehingga gangguan ginjal diperkirakan tidak akan memengaruhi paparan sotrovimab.

12) Gangguan hati

Uji klinik untuk mengevaluasi efek gangguan hati pada farmakokinetika sotrovimab belum dilakukan. Pengaruh gangguan hati pada farmakokinetika sotrovimab belum diketahui.[179,180]

g. Interaksi Obat

Belum ada studi interaksi obat yang dilakukan untuk sotrovimab. Sotrovimab tidak diekskresikan melalui ginjal atau dimetabolisme oleh enzim CYP450, sehingga interaksi dengan pengobatan bersamaan dengan obat lain yang diekskresikan melalui ginjal atau merupakan substrat, induktor, atau penghambat enzim CYP sangat kecil kemungkinannya.

Studi farmakodinamik *in vitro* menunjukkan tidak adanya efek antagonisme antara sotrovimab dan remdesivir atau bamlanivimab.[179,180]

h. Efek Samping

1) Data keamanan sotrovimab pada pasien COVID-19 derajat ringan diperoleh dari analisis studi COMET-ICE dan COMET-TAIL. Pada COMET-ICE, terapi sotrovimab pada dua pasien dihentikan sementara karena terjadi ekstravasasi pada lokasi infus, namun pemberian infus dapat diselesaikan.
2) Reaksi terkait infus, termasuk reaksi hipersensitivitas dilaporkan pada 1% pasien yang menerima sotrovimab maupun plasebo dalam studi COMET-ICE dan <1% pasien yang diobati dengan sotrovimab dalam studi COMET-TAIL. Kejadian yang terjadi dalam 24 jam meliputi demam, menggigil, pusing, gangguan bernapas, pruritus, ruam dan reaksi terkait infus. Seluruh kejadian bersifat ringan hingga sedang.
3) Satu kasus anafilaksis dilaporkan pasca infus sotrovimab pada studi pasien yang dirawat inap. Infus segera dihentikan dan pasien menerima epinefrin. Kejadian tersebut dapat diatasi namun kembali terjadi dalam 2 jam. Pasien kemudian menerima dosis

epinefrin kembali dan membaik tanpa reaksi tambahan. Satu reaksi terkait infus serius (termasuk reaksi hipersensitivitas segera) dilaporkan pasca pemberian infus sotrovimab pada pasien yang dirawat inap meliputi bronkospasme dan napas pendek yang bersifat serius dan mengancam jiwa. Sotrovimab tidak disetujui penggunaannya pada pasien yang dirawat inap karena COVID-19.

4) Efek samping hipersensitivitas teramati pada 2% subjek yang diobati dengan sotrovimab dan 1% subjek yang diberikan plasebo dalam studi COMET-ICE dan pada <1% subjek yang diobati dengan sotrovimab dalam studi COMET-TAIL. Seluruhnya bersifat ringan atau sedang. Tidak ada reaksi yang menyebabkan penghentian infus secara permanen, namun terdapat 1 reaksi yang menyebabkan penghentian sementara pemberian infus.
5) KTD yang paling umum teramati pada kelompok yang diberikan sotrovimab dalam studi COMET-ICE adalah ruam (1%) dan diare (2%), seluruhnya bersifat ringan atau sedang. Tidak ada KTD yang memerlukan perawatan yang dilaporkan dengan presentase lebih tinggi pada kelompok sotrovimab dibandingkan dengan plasebo.
6) Hasil surveilans pasca pemasaran menunjukkan adanya pelaporan anafilaksis.[180]

5. BAMLANIVIMAB + ETESEVIMAB

Bamlanivimab: Larutan konsentrat 20 mL untuk infus 35 mg/mL (intravena)

Etesevimab: Larutan konsentrat 20 mL untuk infus 35 mg/mL (intravena)

Status:

Kelompok A, C

a. Pendahuluan

Bamlanivimab dan etesevimab adalah 2 (dua) antibodi monoklonal yang berbeda yang dikembangkan untuk pengobatan COVID-19. Bamlanivimab adalah antibodi monoklonal IgG1 rekombinan pada manusia yang bekerja pada protein *spike* SARS-CoV-2 dan wilayah Fc-nya tidak mengalami modifikasi. Sedangkan etesevimab adalah antibodi monoklonal rekombinan manusia yang bekerja pada protein *spike* SARS-CoV-2 dengan substitusi asam amino pada wilayah Fc (L234A, L235A), sehingga dapat mereduksi fungsi efektor. Kedua obat tersebut didesain untuk memblok perlekatan dan masuknya virus ke dalam sel manusia, sehingga dapat menetralisasi virus dan berpotensi dalam pengobatan COVID-19.[190]

Efikasi dan keamanan bamlanivimab dan etesevimab untuk pengobatan pada pasien COVID-19 dewasa (≥18 tahun) dan anak (12 hingga <18 tahun dengan berat badan ≥40 kg) dengan derajat ringan-sedang (tidak dirawat inap dan memiliki setidaknya satu atau lebih gejala COVID-19 ringan) yang memenuhi kriteria risiko tinggi mengalami perburukan diteliti pada studi fase II/III BLAZE-1. Studi tersebut menggunakan desain acak, tersamar ganda, dan berpembanding plasebo untuk meneliti efikasi pemberian kombinasi infus tunggal bamlanivimab 700 mg dan etesevimab 1.400 mg, serta kombinasi bamlanivimab 2.800 mg dan etesivimab 2.800. Pengobatan diberikan 3 hari setelah terkonfirmasi COVID-19. Hasil studi fase III BLAZE-1 menunjukkan bahwa:

1) Proporsi pasien yang dirawat inap atau meninggal karena berbagai penyebab pada hari ke-29 adalah 6% (15 dari 258 orang) pada kelompok plasebo dan 0,8% (4 dari 511 orang) pada kelompok yang diberikan bamlanivimab 700 mg dan etesevimab 1.400 mg ($p<0,0001$), sehingga menunjukkan penurunan sebesar 87%. Tidak ada kematian pada kelompok bamlanivimab 700 mg dan etesevimab 1.400 mg dibandingkan dengan 4 kematian pada kelompok plasebo ($p=0,01$).
2) Proporsi pasien yang dirawat inap atau meninggal karena berbagai penyebab pada hari ke-29 adalah 7% (36 dari 517 orang) pada kelompok plasebo dan 2% (11 dari 518 orang) pada kelompok yang diberikan bamlanivimab 2.800 mg dan etesevimab 2.800 mg ($p<0,001$), sehingga menunjukkan penurunan sebesar 70%. Tidak ada kematian pada kelompok bamlanivimab 2.800 mg dan etesevimab 2.800 mg dibandingkan dengan 10 kematian pada kelompok plasebo ($p<0,001$).[190]

Penggunaan bamlanivimab tunggal untuk pencegahan COVID-19 pada subjek dewasa diteliti pada studi fase III BLAZE-2 bagian 1 dengan desain acak, tersamar ganda, dan berpembanding plasebo. Studi dilakukan pada penghuni dan pegawai staff fasilitas perawatan (*nursing facilities*) pasca adanya kasus infeksi SARS-CoV-2 terkonfirmasi pada fasilitas tersebut. Hasil studi menunjukkan:

1) Terdapat 114 kasus COVID-19 bergejala dengan frekuensi kejadian lebih rendah pada subjek yang diberikan bamlanivimab 4.200 mg dibandingkan plasebo (*adjusted odds ratio* 0,43; $p<0,001$) dengan persentase penurunan risiko terinfeksi SARS-CoV-2 adalah sebesar 57%. Tidak ada kematian pada kelompok bamlanivimab, sedangkan 4 kasus kematian

akibat COVID-19 terjadi pada kelompok plasebo.

2) Untuk subkelompok penghuni fasilitas perawatan, terdapat 45 kasus COVID-19 bergejala dengan frekuensi yang lebih rendah pada kelompok yang diberikan dengan bamlanivimab dibandingkan plasebo (*adjusted odds ratio* 0,20; p<0,001), penurunan risiko terinfeksi SARS-CoV-2 mencapai 80%. Terdapat 6 kematian pada kelompok plasebo (4,3%) dan 5 kematian pada kelompok bamlanivimab (3,1%).
3) Untuk subkelompok subjek yang memenuhi kriteria risiko tinggi (penghuni dan pegawai), terdapat 75 kasus COVID-19 bergejala dengan frekuensi lebih rendah pada kelompok yang diberikan bamlanivimab dibandingkan plasebo (*adjusted odds ratio* 0,28; p<0,001), dengan penurunan risiko terinfeksi SARS-CoV-2 adalah mencapai 72%.
4) Untuk subkelompok pegawai yang tidak memenuhi kriteria berisiko tinggi, terdapat 39 kasus COVID-19 bergejala, dengan sedikit bukti untuk efek pencegahan pada kelompok bamlanivimab dibandingkan plasebo (*adjusted odds ratio* 0,64; p=0,26).[190]

Berdasarkan data uji klinik yang menunjukkan efikasi dan keamanan dalam penanganan COVID-19, beberapa negara memberikan persetujuan atau rekomendasi untuk penggunaan kombinasi bamlanivimab dan etesevimab sebagai berikut:

1) US-FDA memberikan EUA untuk kombinasi bamlanivimab 700 mg dan etesevimab 1.400 mg pada pasien COVID-19 dewasa dan anak (termasuk neonatus) dengan derajat ringan-sedang yang memiliki risiko perburukan menjadi berat, termasuk rawat inap atau kematian. Selain itu, US-FDA juga memberikan EUA kombinasi bamlanivimab dan etesevimab dalam rangka *post-exposure prophylaxis* COVID-19 pada individu dewasa dan anak (termasuk neonatus) yang

berisiko tinggi mengalami perburukan menjadi berat, termasuk rawat inap atau kematian, serta memenuhi kriteria berikut:

a) belum divaksinasi atau diperkirakan tidak memiliki respons imun yang memadai untuk vaksinasi SARS-CoV-2 lengkap (misal individu dengan kondisi imunokompromais termasuk yang mendapat pengobatan imunosupresif); dan
b) telah terpapar melalui kontak erat dengan individu yang terinfeksi SARS-CoV-2; atau
c) memiki risiko tinggi terpapar dengan individu yang terinfeksi SARS-CoV-2 karena kejadian infeksi SARS-CoV-2 pada individu lain pada fasilitas yang sama (misal rumah perawatan, penjara, dll).[190]

Namun demikian, *NIH COVID-19 Treatment Guideline Panel,* tidak merekomendasikan penggunaan kombinasi bamlanivimab dan etesevimab karena adanya penurunan aktivitas secara bermakna terhadap varian Omicron dan pengujian *real time* untuk mengindentifikasi varian non-Omicron tidak rutin dilakukan. Sebagai informasi, varian Omicron diestimasi menyebabkan lebih dari 99% kasus COVID-19 di Amerika Serikat. [3,191]

2) *Health Canada* memberikan persetujuan penggunaan bamlanivimab 700 mg tunggal untuk pasien COVID-19 dewasa dan remaja (≥12 tahun dan BB ≥40 kg) derajat ringan-sedang yang memiliki risiko perburukan dan/atau rawat inap.[4] Sedangkan untuk kombinasi bamlanivimab dan etesevimab, masih dalam proses reviu.[192]
3) EMA sebelumnya menyatakan bahwa kombinasi bamlanivimab dan etesevimab dapat digunakan untuk pengobatan pasien COVID-19 yang tidak memerlukan suplementasi oksigen dan memiliki risiko tinggi perburukan menjadi berat.[193] Namun pendaftar

kombinasi obat tersebut menghentikan proses pendaftarannya dengan alasan pemenuhan data tidak memungkinkan akibat keterbatasan *forecast supply* di Eropa. EMA sendiri menyatakan bahwa penghentian pendaftaran tersebut tidak menimbulkan konsekuensi terhadap rekomendasi penggunaan yang sebelumnya dipublikasikan dan pasien dapat melanjutkan penggunaan antibodi monoklonal tersebut.[194,195]

Sebagai informasi, saat ini di Indonesia sedang dilakukan uji klinik fase III dengan desain acak dan terbuka untuk membandingkan pemberian kombinasi bamlanivimab dan etesevimab sebagai *add on therapy* dari pengobatan standar (favipiravir 2x1.600 mg hari pertama, dilanjutkan 2 x 600 mg sampai hari ke 5) pada pasien COVID-19 derajat ringan-sedang. Uji klinik dilakukan di RS Adam Malik, RS Universitas Sumatera Utara, RS Hasan Sadikin, RSPI, RS Cipto Mangunkusomo, RS Soerojo, RS Universitas Negeri Solo, RSUP Surakarta, RS Sardjito, dan RS Universitas Airlangga. Luaran primer studi ini adalah proporsi *progression scale* WHO minimal 1, efikasi, dan proporsi keamanan dinilai pada hari ke-5, 14, dan 28. Luaran sekunder berupa median lama/waktu perbaikan klinis (WHO *progression scale* minimal 1, proporsi perawatan, mendapatkan oksigen suplementasi, masuk ICU, mendapat Ventilator, dan KTD/KTD serius sampai hari ke-5, 14 dan 28).[196]

b. Indikasi

Berdasarkan EUA dari US-FDA

Pengobatan

Pengobatan pasien COVID-19 dewasa dan anak termasuk neonatus) dengan derajat ringan-sedang yang memiliki risiko perburukan menjadi berat, termasuk rawat inap atau kematian.[190,197]

Pembatasan persetujuan penggunaan:

1) Bamlanivimab dan etesevimab tidak disetujui untuk pengobatan COVID-19 ringan-sedang pada wilayah dengan kasus COVID-19 yang kemungkinan besar disebabkan oleh varian SARS-CoV-2 yang tidak peka terhadap obat tersebut.
2) Bamlanivimab dan etesevimab tidak disetujui untuk digunakan pada pasien usia ≥2 tahun yang dirawat inap karena COVID-19.
3) Bamlanivimab dan etesevimab tidak disetujui penggunaannya pada pasien (seluruh umur), yang:
   - memerlukan terapi oksigen dan/atau alat bantu napas akibat COVID-19, atau
   - memerlukan peningkatan laju alir oksigen *baseline* dan/atau alat bantu napas akibat COVID-19 dan sedang mendapat terapi oksigen jangka panjang yang disebabkan penyakit non-COVID-19 sebagai komorbid.
4) Pengobatan dengan bamlanivimab dan etesevimab belum diteliti pada pasien yang dirawat inap karena COVID-19. Antibodi monoklonal, seperti bamlanivimab dan etesevimab, dapat berasosiasi dengan perburukan luaran klinis ketika diberikan pada pasien COVID-19 yang dirawat inap dan memerlukan oksigen aliran tinggi atau ventilasi mekanik.[190,197]

Post-Exposure Prophylaxis

Post-exposure prophylaxis COVID-19 pada individu dewasa dan anak (termasuk neonatus), yang berisiko tinggi mengalami perburukan menjadi berat, termasuk rawat inap atau kematian, serta memenuhi kriteria berikut:

1) belum divaksinasi atau diperkirakan tidak memiliki respons imun yang memadai untuk vaksinasi SARS-CoV-2 lengkap (misalnya individu dengan kondisi imunokompromais termasuk yang mendapat

pengobatan imunosupresif); dan
2) telah terpapar melalui kontak erat dengan individu yang terinfeksi SARS-CoV-2; atau
3) memiki risiko tinggi terpapar dengan individu yang terinfeksi SARS-CoV-2 karena kejadian infeksi SARS-CoV-2 pada individu lain pada fasilitas yang sama (misalnya rumah perawatan, penjara, dll).[190]

Pembatasan persetujuan penggunaan:
1) Bamlanivimab dan etesevimab tidak disetujui untuk *post-exposure prophylaxis* COVID-19 pada wilayah geografi yang infeksinya kemungkinan besar disebabkan oleh varian SARS-CoV-2 yang tidak peka terhadap obat tersebut.
2) *Post-exposure prophylaxis* dengan bamlanivimab dan etesevimab bukan merupakan pengganti vaksinasi COVID-19.
3) Bamlanivimab dan etesevimab tidak disetujui untuk *pre-exposure prophylaxis* atau pencegahan COVID-19.

Berikut adalah kondisi medis atau faktor yang termasuk, namun tidak terbatas, berisiko tinggi untuk memperburuk kondisi pasien COVID-19 dewasa dan anak, termasuk neonatus menjadi berat:
1) Usia lanjut, misalnya ≥65 tahun
2) Usia <1 tahun
3) Obesitas atau kelebihan BB
4) Kehamilan
5) Penyakit ginjal kronis
6) Diabetes
7) Penyakit imunosupresif atau sedang dalam pengobatan menggunakan imunosupresan
8) Penyakit kardiovaskular (termasuk penyakit jantung kongenital) atau hipertensi
9) Penyakit paru kronis (misalnya COPD, asma [sedang-berat], penyakit paru interstisial, *cystic fibrosis*, dan hipertensi pulmonal)

10) Penyakit anemia sel sabit
11) Gangguan perkembangan saraf (misalnya *cerebral palsy*) atau kondisi lain yang memengaruhi kompleksitas medis (misalnya sindrom genetik atau metabolisme dan anomali kongenital berat)
12) Memiliki kondisi yang bergantung pada alat teknologi kesehatan (misalnya trakeostomi, gastrostomi, atau ventilasi tekanan positif [tidak terkait dengan COVID-19].[190]

c. Kontraindikasi

Tidak ada[190]

d. Mekanisme Kerja

Bamlanivimab dan etesevimab berikatan dengan protein *spike* SARS-CoV-2 sehingga dapat mencegah perlekatan dan masuknya virus ke dalam sel, serta pada akhirnya dapat mencegah replikasi virus. Bamlanivimab dan etesevimab berikatan dengan epitop yang berbeda pada RBD protein *spike*. Penggunaan kombinasi kedua obat ini diperkirakan dapat mengurangi risiko resistansi virus.[190]

Aktivitas antivirus

Aktivitas netralisasi bamlavinimab dan etesevimab terhadap SARS-CoV-2 dinilai dengan model dosis-respons yang mengukur PRNT menggunakan sel VeroE6. Bamlanivimab, etesevimab, dan kombinasinya (1:1) dapat menetralisasi isolat SARS-CoV-2 dengan estimasi nilai EC_{50} berturut-turut sebesar 0,02 μg/mL, 0,14 μg/mL, dan 0,02 μg/mL.

ADE

Risiko kemungkinan bamlanivimab dan etesevimab memediasi *uptake* dan replikasi virus oleh sel imun telah diteliti melalui studi pada lini sel dan makrofag primer manusia dengan hasil tidak menunjukkan fenomena ADE.[190]

Resistansi virus

Munculnya varian virus yang resistan terhadap

bamlanivimab dan/atau etesevimab dapat berpotensi menyebabkan kegagalan terapi.[190]

Tabel 17. Data Kepekaan Varian Virus SARS-COV-2 terhadap Kombinasi Bamlanivimab dan Etesevimab menggunakan VLP

Varian	**Substitusi utama yang diuji[a]**	**Besar Penurunan Kepekaan**
Alpha (UK, B.1.1.7)	N501Y	Tidak ada perubahan[b]
Beta (Afrika Selatan, B.1.351)	K417N + E484K + N501Y	431 kali[c]
Gamma (Brazil, P.1)	K417T + E484K + N501Y	252 kali[c]
Delta (India, B.1.617.2/AY.3)	L452R + T478K	Tidak ada perubahan[b]
Delta [+K417N] (India, AY.1/AY.2 B.1.6.17.2 *sublineage*)	L452R + T478K + K417N	1235 kali[c]
Epsilon (California, B.1427/B.1429)	L452R	9 kali[d]
Iota (New York, B.1.526)[e]	E484K	30 kali
Kappa (India, B.1.617.1)	L452R + E484Q	6 kali[d]
Lambda (Peru, C.37)	L452Q + F490S	Tidak ada perubahan[b]
Mu (Colombia, B.1.621)	R346K + E484K + N501Y	116 kali[c]
Omicron (Afrika Selatan, B.1.1.529/BA.1)	G339D + S371L + S373P + S375F + K417N + N440K + G446S + S477N + T478K + E484A + Q493R + G493S + Q498R + N501Y + Y505H	>2938[c]

[a]Untuk varian dengan lebih dari 1 substitusi yang menjadi masalah, hanya substitusi dengan pengaruh terbesar terhadap aktivitas yang didaftarkan.
[b]Tidak ada perubahan: penurunan kepekaan <5 kali lipat
[c]Kombinasi bamlanivimab+etesevimab diperkirakan tidak aktif terhadap varian

virus tersebut.
[d]Etesevimab masih memiliki aktivitas terhadap varian ini.
[e]Isolat B.1.526 memiliki beberapa substitusi asam amino, tidak semua isolate mengandung substitusi E484K (hingga Februari 2021). Pengujian ini menggunakan *virus like particle* pseudotipe yang hanya memiliki susbtitusi E484K.

Oleh karena besarnya penurunan aktivitas netralisasi kombinasi bamlanivimab dan etesevimab terhadap varian Beta, Gamma, Delta [+K417N], Mu, dan Omicron, kemungkinan besar kombinasi bamlanivimab dan etesevimab tidak efektif untuk menangani varian tersebut.[190]

e. Dosis

1) <u>Rekomendasi dosis</u>

<u>Pengobatan</u>

Dosis 700 mg bamlanivimab dan 1.400 mg etesevimab untuk pasien COVID-19 dewasa (≥18 tahun) dan anak (<18 tahun dengan BB ≥40 kg) derajat ringan-sedang. Dosis untuk pasien anak dengan berat badan <40 kg akan bervariasi berdasarkan berat badannya:

a) >20 kg - <40 kg: 350 mg bamlanivimab dan 700 mg etesevimab
b) >12 kg – 20 kg: 175 mg bamlanivimab dan 350 mg etesevimab
c) 1 kg – 12 kg: 12 mg/kgBB bamlanivimab dan 24 mg/kgBB etesevimab

Regimen dosis rekomendasi untuk pasien anak ≤12 tahun diprediksi berdasarkan model farmakokinetik dan simulasi. Subjek termuda dalam uji klinik untuk pengobatan pada anak adalah 10 bulan dan berat badan 8,6 kg. Pemberian bamlanivimab dan etesevimab untuk pengobatan harus dilakukan bersamaan sesegera mungkin setelah terkonfirmasi positif COVID-19 dan dalam 10 hari onset gejala.[190]

<u>Post Exposure Prophylaxis</u>

Dosis untuk dewasa (≥ 18 tahun) dan anak (<18 tahun dan berat badan ≥40 kg) adalah 700 mg bamlanivimab dan 1.400 etesevimab yang diberikan secara

bersamaan dalam infus intravena tunggal. Dosis untuk individu anak dengan BB <40 kg akan bervariasi berdasarkan berat badan:

a) >20 kg - <40 kg: 350 mg bamlanivimab dan 700 mg etesevimab
b) >12 kg – 20 kg: 175 mg bamlanivimab dan 350 mg etesevimab
c) 1 kg – 12 kg: 12 mg/kgBB bamlanivimab dan 24 mg/kgBB etesevimab

Regimen dosis rekomendasi untuk anak ≤12 tahun diprediksi berdasarkan model farmakokinetik dan simulasi. Subjek termuda dalan uji klinik untuk pengobatan pada anak adalah 10 bulan dan berat 8,6 kg. Anak tidak diikutsertakan dalam studi *post-exposure prophylaxis* BLAZE-2. Untuk *post-exposure prophylaxis,* bamlanivimab dan etesevimab harus diberikan bersamaan sesegera mungkin pasca terpapar SARS-CoV-2.[190]

2) <u>Durasi pengobatan dan pemantauan</u>

Bamlanivimab dan etesevimab diberikan dalam dosis tunggal. Pasien dipantau secara klinis selama pemberian dan diamati setidaknya 1 jam setelah infus selesai.[190]

3) <u>Populasi khusus</u>

a) Kehamilan atau laktasi
   Tidak diperlukan penyesuaian dosis pada wanita hamil maupun menyusui.
b) Anak
c) Penyesuaian dosis tidak direkomendasikan pada pasien <18 tahun yang memiliki berat badan ≥40 kg. Untuk pasien anak dengan berat <40 kg, penyesuaian dosis berdasarkan berat badan diperlukan.
d) Usia lanjut
   Tidak perlu penyesuaian dosis untuk pasien lanjut usia.
e) Gangguan ginjal

Tidak diperlukan penyesuaian dosis pada pasien dengan gangguan ginjal.

f) Gangguan hati

Tidak diperlukan penyesuaian dosis pada pasien gangguan hati ringan. Belum ada studi pada pada pasien gangguan hati sedang/berat.[190]

4) Prosedur Penyiapan

Larutan untuk infus bamlanivimab dan etesevimab harus disiapkan oleh tenaga kesehatan menggunakan teknik aseptik.

Infus intravena untuk dewasa (≥18 tahun) dan anak (<18 tahun dan berat badan ≥40kg)

a) Kumpulkan bahan-bahan untuk penyiapan:
   i. *Polyvinyl chloride* (PVC) atau PVC berlapis *polyethylene (PE)*, kantong infus steril. Pilih salah satu ukuran berikut ini: *prefilled* 50 mL, 100 mL, 150 mL, atau 250 mL kantong infus yang mengandung larutan NaCl 0.9% (lihat Tabel 18).
   ii. Satu vial bamlanivimab (1 vial=700 mg/20 mL) dan 2 vial etesevimab (1 vial=700 mg/20 mL).
b) Bamlanivimab dan etesevimab tersedia dalam dosis tunggal namun diberikan bersamaan menggunakan satu kantong infus yang sama.
c) Ambil 1 vial bamlanivimab dan 2 vial etesevimab dari lemari pendingin dan biarkan menyesuaikan dengan suhu ruang selama 20 menit sebelum penyiapan. Jangan terpapar langsung dengan panas. Jangan kocok vial.
d) Periksa vial bamlanivimab dan etesevimab untuk memastikan adanya partikel dan perubahan warna. Bamlanivimab dan etesevimab adalah larutan jernih hingga buram dan tidak berwarna hingga agak kuning kecokelatan.
e) Ambil 20 mL larutan dari 1 vial bamlanivimab dan

40 mL dari 2 vial etesevimab, kemudian injeksikan 60 mL larutan tersebut ke kantong infus yang mengandung NaCl 0,9% (lihat Tabel 18). Karena ada potensi kelebihan kapasitas volume kantong infus, perlu diperhatikan pemilihan kapasitas kantong infus yang cukup besar. Buang sisa produk yang ada pada vial.

f) Bolak-balikkan kantong infus secara hati-hati sekitar 10x agar tercampur. Jangan dikocok.

g) Produk ini bebas bahan pengawet, sehingga larutan yang sudah diencerkan harus segera diberikan. Jika tidak mungkin diberikan dengan segera, simpan larutan yang telah diencerkan maksimal 24 jam pada suhu lemari pendingin (2°C-8°C) dan 7 jam pada suhu ruang (20°C-25°C), termasuk waktu pemberian infus. Jika disimpan dalam lemari pendingin, biarkan larutan infus menyesuaikan dengan suhu ruang selama 20 menit sebelum diberikan.[190]

Tabel 18. Rekomendasi Pengenceran dan Instruksi Pemberian Infus Intravena Bamlanivimab dan Etesevimab pada Pasien dengan dewasa (≥18 tahun) dan pasien anak (<18 tahun dan berat badan ≥40 kg)

Obat[a]: tambahkan 20 mL bamlanivimab (1 vial) dan 40 mL etesevimab (2 vial) untuk memperoleh total 60 mL larutan ke dalam kantus infus *prefilled* dan berikan sesuai instruksi berikut		
Ukuran kantong infus NaCl 0,9% *prefilled*	**Laju maksimal infus**	**Waktu maksimal pemberian infus**
50 mL	310 mL/jam	21 menit
100 mL	310 mL/jam	31 menit
150 mL	310 mL/jam	41 menit
250 mL Untuk pasien dengan berat badan ≥50 kg	310 mL/jam	60 menit
250 mL[b] Untuk pasien dengan berat badan ≥40 kg hingga <50 kg	266 mL/jam	70 menit

[a]700 mg bamlanivimab dan 1.400 mg etesevimab ditambahkan ke dalam kantong infus yang sama dan diberikan bersamaan sebagai satu infus intravena

[b]Waktu infus minimal untuk pasien dengan berat badan ≥40 kg hingga <50 kg yang diberikan bamlanivimab dan etesevimab yang diencerkan pada 250 mL kantong infus larutan NaCl 0.9% harus diperpanjang setidaknya 70 menit untuk menurunkan load endoktoksin.

Infus intravena untuk anak (<18 tahun dan berat badan <40kg)

a) Kumpulkan bahan-bahan untuk penyiapan:
   i. *Polyvinyl chloride* (PVC) atau PVC berlapis *polyethylene (PE)*, kantong infus steril *prefilled* 50 mL.
   ii. Satu vial bamlanivimab (1 vial=700 mg/20 mL) dan 1 vial etesevimab (1 vial=700 mg/20 mL).
b) Bamlanivimab dan etesevimab tersedia dalam dosis tunggal namun diberikan bersamaan menggunakan satu kantong infus yang sama.
c) Ambil 1 vial bamlanivimab dan 1 vial etesevimab dari lemari pendingin dan biarkan menyesuaikan dengan suhu ruang selama 20 menit sebelum penyiapan. Jangan terpapar langsung dengan panas. Jangan kocok vial.
d) Periksa vial bamlanivimab dan etesevimab untuk memastikan adanya partikel dan perubahan warna. Bamlanivimab dan etesevimab adalah larutan jernih hingga buram dan tidak berwarna hingga agak kuning kecokelatan.
e) Ambil sejumlah volume bamlanivimab dan etesevimab berdasarkan berat badan, kemudian injeksikan larutan tersebut ke kantong infus yang kosong atau masukkan ke *disposable syring* (lihat Tabel 19). Beberapa dosis bamlanivimab dan etesevimab dapat disiapkan dari setiap vial produk. Siapkan seluruh kantong infus atau *syringe* dalam

waktu bersamaan. Label yang tepat untuk setiap dosis yang disiapkan meliputi berat badan dan dosis, serta waktu penyiapan untuk meminimalkan risiko kesalahan pengobatan, terutama pada kasus dosis berulang disiapkan secara bersamaan. Buang sisa produk apda vial setelah seluruh dosis disiapkan.

f) Bolak-balikkan kantong infus secara hati-hati sekitar 10x agar tercampur. Jangan dikocok.

g) Produk ini bebas bahan pengawet, sehingga larutan yang sudah diencerkan harus segera diberikan. Jika tidak mungkin diberikan dengan segera, simpan larutan yang telah diencerkan maksimal 24 jam pada suhu lemari pendingin (2°C-8°C) dan 7 jam pada suhu ruang (20°C-25°C), termasuk waktu pemberian infus. Jika disimpan dalam lemari pendingin, biarkan larutan infus menyesuaikan dengan suhu ruang selama 20 menit sebelum diberikan.[190]

Tabel 19. Rekomendasi Pemberian dosis, Penyiapan, dan Pemberian Infus Intravena Bamlanivimab (BAM) dan Etesevimab (ETE) yang tidak diencerkan pada Pasien anak (<18 tahun dan berat badan <40 kg)

Berat Badan	**Dosis BAM/ETE (mg)**	**Jumlah BAM (mL)[a]**	**Jumlah ETE (mL)[a]**	**Laju maksimal Infus**
>20kg - <40 kg	350 mg/ 700 mg	10 mL	20 mL	1,88 mL/menit
>12 kg – 20 kg	175 mg/ 350 mg	5 mL	10 mL	0,94 mL/menit
>11 kg – 12 kg	138 mg/ 276 mg	3,9 mL	7,9 mL	0,74 mL/menit
>10 kg – 11 kg	126 mg/ 252 mg	3,6 mL	7,2 mL	0,68 mL/menit
>9 kg – 10 kg	114 mg/ 228 mg	3,3 mL	6,5 mL	0,61 mL/menit
>8 kg – 9 kg	102 mg/ 204 mg	2,9 mL	5,8 mL	0,54 mL/menit
>7 kg – 8 kg	90 mg/ 180 mg	2,6 mL	5,1 mL	0,48 mL/menit
>6 kg – 7 kg	78 mg/ 156 mg	2,2 mL	4,5 mL	0,42 mL/menit
>5 kg – 6 kg	66 mg/ 132 mg	1,9 mL	3,8 mL	0,36 mL/menit
>4 kg – 5 kg	54 mg/ 108 mg	1,5 mL	3,1 mL	0,29 mL/menit
>3 kg – 4 kg	42 mg/ 84 mg	1,2 mL	2,4 mL	0,23 mL/menit
>2 kg – 3 kg	30 mg/ 60 mg	0,9 mL	1,7 mL	0,16 mL/menit
>1,5 kg – 2 kg	21 mg/ 42 mg	0,6 mL	1,2 mL	0,11 mL/menit
1 kg – 1,5 kg	15 mg/ 30 mg	0,4 mL	0,9 mL	0,08 mL/menit

[a]Jumlah BAM (mL) dan ETE (mL) untuk pasien dengan berta badan ≤12 kg dihitung dan dibulatkan hingga 1 angka desimal

f. Peringatan dan Perhatian

1) Hipersensitivitas

Reaksi hipersensitivitas serius termasuk anafilaksis telah dilaporkan pasca pemberian infus bamlanivimab dan etesevimab. Jika tanda dan gejala hipersensitivitas yang bermakna secara klinis atau anafilaksis terjadi, maka pemberian obat ini harus dihentikan segera dan diberikan pengobatan suportif.

2) Reaksi terkait infus

Reaksi terkait infus telah dilaporkan selama dan hingga 24 jam pasca pemberian infus bamlanivimab dan etesevimab. Reaksi terkait infus dapat berat atau mengancam jiwa. Tanda dan gejala reaksi terkait infus dapat berupa demam, kesulitan bernapas, penurunan saturasi oksigen, demam, kelelahan, aritmia, nyeri dada, lemah, gangguan mental, mual, sakit kepala, bronkospasme, hipotensi, hipertensi, angioedema, iritasi tenggorokan, ruam termasuk urtikaria, pruritus, *myalgia*, reaksi vaso-vagal (misalnya pre-sinkop, sinkop), pusing, dan berkeringat. Jika reaksi terkait infus terjadi, pertimbangkan untuk memperlambat atau menghentikan infus dan berikan terapi suportif.

Reaksi hipersensitivitas yang terjadi lebih dari 24 jam pasca pemberian infus juga pernah dilaporkan pada penggunaan bamlanivimab dan etesevimab di bawah kerangka EUA.

3) Perburukan klinis pasca pemberian antibodi monoklonal SARS-CoV-2

Perburukan klinis pasca pemberian bamlanivimab dan etesevimab telah dilaporkan dan dapat meliputi gejala demam, hipoksia atau peningkatan kesulitan bernapas, aritmia, kelelahan, dan gangguan mental.

Beberapa kejadian tersebut membutuhkan rawat inap. Tidak diketahui apakah kejadian tersebut terkait dengan penggunaan bamlanivimab dan etesevimab atau karena perburukan COVID-19.

4) Terbatasnya manfaat dan potensi risiko pada pasien dengan COVID-19 gejala berat

   Pengobatan dengan bamlanivimab dan etesevimab belum diteliti pada pasien yang dirawat inap karena COVID-19. Antibodi monoklonal, seperti bamlanivimab dan etesevimab, dapat meningkatkan perburukan luaran klinis ketika diberikan pada pasien COVID-19 yang dirawat inap dan membutuhkan oksigen aliran tinggi atau ventilasi mekanik. Oleh karena itu, bamlanivimab dan etesevimab tidak disetujui penggunaannya pada:

   a) Pasien usia ≥2 tahun yang dirawat inap karena COVID-19;
   b) Pasien yang memerlukan terapi oksigen karena COVID-19; atau
   c) Pasien yang memerlukan peningkatan kebutuhan oksigen karena COVID-19 yang disertai penyakit penyertanya.

5) Kehamilan

   a) Belum ada data yang memadai untuk mengevaluasi risiko bamlanivimab dan etesevimab terhadap cacat lahir, keguguran, atau KTD pada ibu atau pada janinnya.
   b) Belum ada studi yang ditemukan terkait efek bamlanivimab dan etesevimab pada uji nonklinik toksisitas reproduksi pada hewan. Pada studi *in-vitro*, *cross-reactive binding assay* menggunakan *protein array* yang diperkaya protein embriofetus manusia, tidak ada relevansi klinis yang terdeteksi pada jaringan janin. IgG1 dapat menembus sawar darah plasenta. Oleh karena itu, bamlanivimab

dan etesevimab berpotensi ditransfer dari ibu ke janin. Belum diketahui apakah potensi transfer tersebut memberikan manfaat atau risiko terhadap perkembangan janin.

c) Bamlanivimab dan etesevimab hanya dapat digunakan selama kehamilan jika potensi manfaatnya melebihi potensi risiko terhadap ibu dan janin.

d) Sebagai pertimbangan klinis, COVID-19 pada kehamilan berasosiasi dengan luaran maternal dan fetus yang tidak diinginkan meliputi preeklamsia, eklamsia, kelahiran prematur, pecah ketuban dini, penyakit tromboemboli vena, dan kematian fetus.

6) Laktasi

Belum ada data ekskresi bamlanivimab dan etesevimab pada ASI, efek pada bayi yang disusui, atau efeknya terhadap produksi ASI. IgG diketahui dapat diekskresikan ke dalam ASI. Kurangnya data klinis selama laktasi menyebabkan risiko bamlanivimab dan etesevimab pada bayi selama menyusui belum diketahui. Namun, manfaat laktasi pada bayi, kebutuhan klinis ibu terhadap bamlanivimab dan etesevimab, dan potensi efek sampingnya pada bayi atau kondisi penyerta ibu perlu dipertimbangkan.

7) Penggunaan pada anak

a) Kombinasi bamlanivimab dan etesevimib disetujui untuk pengobatan COVID-19 ringan-sedang dan *post-exposure prophylaxis* untuk pencegahan COVID-19 pada pasien anak, termasuk neonatus.

b) Mempertimbangkan kemiripan pola COVID-19, persetujuan bamlanivimab dan etesevimab untuk pengobatan dan *post-exposure prophylaxis* pada pasien anak yang lebih muda, termasuk neonatus

didukung dengan data keamanan dan efikasi remaja dan dewasa, serta tambahan data farmakokinetik dan keamanan dari uji klinik pada pasien anak yang meneliti pemberian bamlanivimab dan etesevimab untuk pengobatan COVID-19 ringan–sedang.

c) Penggunaan bamlanivimab dan etesevimab pada pasien anak didasarkan pada analisis data dari subjek BLAZE-1 yang berusia 10 bulan–18 tahun.

8) Penggunaan pada usia lanjut

Dari 1.141 pasien yang menerima bamlanivimab dan etesevimab pada studi BLAZE-1, 30% diantaranya berusia ≥65 tahun dan 10% berusia ≥75 tahun. Berdasarkan analisis farmakokinetik populasi, tidak terdapat perbedaan farmakokinetik bamlanivimab atau etesevimab pada pasien lanjut usia dibandingkan dengan pasien yang lebih muda.

9) Gangguan ginjal

Bamlanivimab dan etesevimab tidak dieliminasi utuh dalam urin, sehingga gangguan ginjal diperkirakan tidak akan memengaruhi paparan bamlanivimab dan etesevimab.

10) Gangguan hati

Berdasarkan analisis farmakokinetik populasi, tidak terdapat perbedaan farmakokinetik bamlanivimab atau etesevimab pada pasien dengan gangguan hati ringan dibandingkan dengan pasien yang memiliki fungsi hati normal. Bamlanivimab dan etesevimab belum diteliti pada pasien dengan gangguan hati sedang atau berat.

11) Populasi spesifik lainnya

Berdasarkan analisis populasi farmakokinetik, farmakokinetik bamlanivimab dan etesevimab tidak dipengaruhi oleh jenis kelamin, ras, atau keparahan penyakit. Berat badan tidak memengaruhi

farmakokinetika bamlanivimab dan etesevimab secara klinis pada pasien COVID-19 dewasa dengan berat badan 41 – 173 kg.[190]

g. Interaksi Obat

Bamlanivimab dan etesevimab adalah antibodi monoklonal yang diperkirakan dieliminasi melalui degradasi proteolitik asam amino. Kedua obat ini tidak diekskresikan melalui ginjal atau dimetabolisme oleh enzim sitokrom P450. Oleh karena itu, interaksi dengan produk obat yang diberikan bersamaan, yang diekskresikan melalui ginjal atau yang merupakan substrat, penginduksi, atau penghambat enzim sitokrom P450 kemungkinan tidak terjadi.[190]

h. Efek Samping

1) Pasien dewasa (≥18 tahun) dan anak (<18 tahun dan BB ≥40 kg)
   a) Data keamanan bamlanivimab dan etesevimab terutama berdasarkan hasil studi pada 1.400 pasien rawat jalan yang menerima obat tersebut dengan dosis yang direkomendasikan atau yang lebih tinggi (studi BLAZE-1 dan BLAZE-4).
   b) Pada studi BLAZE-1, sejumlah 34 pasien anak (usia 12 hingga <18 tahun dan BB ≥40 kg) ikut serta dalam fase III (13 menerima plasebo, 14 menerima bamlanivimab dengan dosis yang disetujui atau lebih tinggi untuk umurnya, dan 6 pasien menerima dosis lebih rendah dari yang disetujui untuk umurnya). Pada studi tersebut, pasien yang ikut serta dalam studi memiliki setidaknya satu faktor risiko untuk perburukan COVID-19 menjadi berat.
   c) Pada studi BLAZE-4, sejumlah 4.000 subjek menerima bamlanivimab (baik tunggal maupun dengan etesevimab) dengan dosis 700-7.000 mg. Bamlanivimab dan etesevimab dengan dosis yang disetujui (700 mg dan 1.400 mg) diberikan pada

sekitar 800 subjek.

d) Efek samping di bawah ini terjadi pada pasien yang menerima kombinasi bamlanivimab dan etesevimab dengan dosis yang disetujui atau lebih tinggi:
   - Anafilaksis (n=1; 0,07%)
   - Reaksi terkait infus (n=16; 1,1%)

   Seluruh proses infus dihentikan dan kejadian tersebut dapat diatasi.

e) KTD paling umum pada kelompok bamlanivimab dan etesevimab dalam studi BLAZE-4 meliputi mual, pusing, dan prurutus. Tidak ada KTD yang muncul dengan frekuensi >1% dan persentasenya sebanding antara kelompok obat uji dan plasebo.[190]

2) Pasien anak (baru lahir hingga <18 tahun)

Pada studi BLAZE-1 fase III, selain terdapat 34 pasien anak (usia 12 hingga <18 tahun dan BB ≥40 kg) yang ikut serta, terdapat tambahan 125 pasien anak (40 usia 12 hingga <18, 36 usia 6 hingga >12, 10 usia 2 hingga <6, dan 5 usia baru lahir hingga <2). Seluruh pasien anak setidaknya memiliki satu faktor risiko yang dapat menyebabkan perburukan COVID-19 menjadi berat. Pasien anak dengan berat 8,6 kg hingga <40 kg menerima dosis bamlanivimab dan etesevimab yang disesuaikan dengan berat-badannya untuk mencapai paparan yang sebanding dengan dewasa dan remaja yang menerima dosis bamlanivimab 700 mg dan etesevimab 1.400 mg (dosis yang disetujui). Profil efek samping obat pada pasien anak konsisten dengan profil yang telah ada sebelumnya.[190]

6. CASIRIVIMAB + IMDEVIMAB

Casirivimab: 300 mg/2,5 mL (120 mg/mL) larutan steril sebelum dilusi

Imdevimab: 300 mg/2,5 mL (120 mg/mL) atau 1332 mg/11,1 mL (120 mg/mL) larutan steril sebelum dilusi.

Status:

Kelompok A, C

a. Pendahuluan

Casirivimab dan imdevimab merupakan antibodi monoklonal rekombinan IgG1κ manusia yang menetralisir protein *spike* virus SARS-CoV-2 dan pada bagian Fc tidak dimodifikasi.[198]

Uji klinik fase III dengan desain acak, tersamar ganda, berpembanding plasebo dilakukan pada 4.567 pasien COVID-19 derajat ringan-sedang yang tidak dirawat inap dan memiliki ≥1 faktor risiko perburukan kondisi menjadi berat dengan luaran klinis kebutuhan rawat inap dan kematian. Sebanyak 838 subjek mendapatkan casirivimab 600 mg dan imdevimab 600 mg, 1.529 subjek mendapatkan casirivimab 1.200 mg dan imdevimab 1.200 mg, 700 subjek mendapatkan casirivimab 4.000 mg dan imdevimab 4.000 mg, dan 1.500 subjek kelompok plasebo. Mengacu pada hasil uji klinik fase I/II yang menunjukkan bahwa efikasi dosis 4.000 mg dan 1.200 mg similar, uji klinik fase III ini diamandemen sehingga hanya membandingkan dosis 600 mg dan 1.200 mg vs plasebo.

Hasil studi menunjukkan bahwa:

1) Pada kelompok pemberian casirivimab dan imdevimab masing-masing dengan dosis 600 mg, luaran klinis rawat inap dan kematian terjadi pada 7 subjek (1,0%) dibandingkan dengan plasebo yang terjadi pada 24 subjek (3%), yang menunjukkan bahwa kelompok dosis 600 mg menurunkan 70% rawat inap dan kematian dibanding plasebo (p=0,0024).

2) Pada kelompok dosis 1200 mg, luaran klinis rawat inap dan kematian terjadi pada 18 subjek (1,3%) dibandingkan dengan plasebo yang terjadi pada 62 subjek (5%), yang menunjukkan bahwa kelompok dosis 1200 mg menurunkan 71% rawat inap dan kematian dibanding plasebo (p>0,0001).[198]

Berdasarkan efikasi yang sebanding antara pemberian dosis 600 mg dengan 1.200 mg, US-FDA menerbitkan EUA untuk casirivimab dan imdevimab dengan masing-masing dosis 600 mg.[198]

Uji klinik lainnya adalah studi fase I/II/III acak, tersamar ganda, dan berpembanding plasebo pada pasien COVID-19 derajat ringan yang tidak dirawat inap. Analisis interim dilakukan terhadap 275 subjek dengan 90 subjek menerima casirivimab dan imdevimab masing-masing dosis 8.000 mg, 92 subjek menerima 2.400 mg, dan 93 subjek menerima plasebo. Berdasarkan studi tersebut, terdapat perbedaan rerata *viral load* hari ke-1 dan hari ke-7, yaitu sebesar 0,56 log per mL (95%CI=1,02-0,11) pada subjek dengan serum antibodi negatif di awal studi dan 0,41 log per mL (95% CI, 0,71-0,10) pada seluruh subjek. Pemberian casirivimab dan imdevimab dapat menurunkan *viral load* pada subjek.[199]

Uji klinik RECOVERY melibatkan 9.785 subjek rawat inap, termasuk 3.153 (32%) pasien seronegatif, 5.272 (54%) pasien seropositif, dan 1.360 (14%) pasien dengan status antibodi awal yang tidak diketahui menunjukkan hasil sebagai berikut:

1) Pada pasien seronegatif, 24% (396/1.633) kelompok casirivimab dan imdevimab masing-masing 4.000 mg, serta 30% (451/1.520) pasien kelompok perawatan standar saja meninggal dalam 28 hari (RR=0,80; 95%CI=0,70-0,91; p=0,001).
2) Pada pasien seropositif, 16% (411/2636) kelompok casirivimab dan imdevimab masing-masing 4.000 mg

serta 15% (383/2.636) pasien kelompok perawatan standar saja meninggal dalam 28 hari (RR=1,09; 95%CI=0,95−1,26; p=0,001)

3) Dalam analisis yang melibatkan seluruh subjek (terlepas dari status antibodi awal), 20% (944/4.839) pasien yang mendapatkan casirivimab dan imdevimab serta 21% (1026/4.946) subjek yang mendapatkan perawatan standar saja meninggal dalam 28 hari (RR=0,94; 95%CI=0,86-1,03; p=0,17).[200]

Uji klinik lain diinisiasi oleh NIAID melibatkan 1.505 subjek yang tidak terinfeksi SARS-CoV-2, tidak memiliki antibodi, tidak memiliki gejala penyakit COVID-19, dan tinggal bersama dengan pasien COVID-19. Subjek menerima 1.200 mg casirivimab dan imdevimab atau plasebo secara subkutan. Hasil studi menunjukkan pemberian casirivimab dan imdevimab:

1) Dapat mencegah infeksi SARS-CoV-2 dibandingkan plasebo (penurunan risiko 81,4%; 11/753 (1,5%) vs 59/752 (7,8%); p<0.0001).
2) Untuk subjek yang terinfeksi, waktu rerata kesembuhan kelompok intervensi vs plasebo adalah 1,2 vs 3,2 minggu.
3) Durasi *viral load* tinggi (>10^4 kopi/mL) adalah 0,4 minggu vs 1,3 minggu.[201]

Berdasarkan data uji klinik di atas yang menunjukkan efikasi dan keamanan dalam penanganan COVID-19, WHO dan beberapa negara memberikan persetujuan atau rekomendasi untuk penggunaan casirivimab dan imdevimab sebagai berikut:

1) WHO mengeluarkan rekomendasi bersyarat (*conditional recommendation*) untuk menggunakan casirivimab-imdevimab pada pasien COVID-19 dengan:
   a) derajat tidak berat (*non-severe*) yang berisiko tinggi dirawat inap dan *viral genotyping* menunjukkan

varian SARS-CoV-2 yang masih peka terhadap casirivimab-imdevimab (tidak termasuk Omicron BA.1); atau

b) derajat berat atau kritis yang memiliki status seronegatif dan *viral genotyping* menunjukkan varian SARS-CoV-2 yang masih peka terhadap casirivimab-imdevimab (tidak termasuk Omicron BA.1).[5]

2) US-FDA menerbitkan EUA kombinasi casirivimab dan imdevimab untuk:
   a) pengobatan pasien COVID-19 dewasa dan anak (≥12 tahun dengan BB ≥40 kg) dengan derajat ringan hingga sedang yang berisiko tinggi berkembang menjadi derajat berat, termasuk dirawat inap atau kematian; atau
   b) profilaksis pasca terpapar SARS-CoV-2 pada individu yang berisiko tinggi untuk berkembang menjadi derajat berat, termasuk dirawat inap atau kematian.[198]
3) Australia menerbitkan persetujuan bersyarat (*provisional approval)* kombinasi casirivimab dan imdevimab untuk pengobatan pasien COVID-19 dewasa dan anak (≥12 tahun dengan BB ≥40 kg) yang tidak membutuhkan oksigen tambahan dan yang berisiko tinggi berkembang menjadi derajat berat. Persetujuan bersyarat juga diberikan untuk indikasi pencegahan COVID-19 pada pasien dengan usia dan BB sama dengan yang mendapat pengobatan akibat terinfeksi SARS-CoV-2, serta individu yang memiliki kondisi medis tertentu sehingga tidak dapat mendapatkan vaksinasi.[202]
4) EMA mengeluarkan CMA kombinasi casirivimab dan imdevimab untuk pengobatan COVID-19 pada pasien yang tidak memerlukan oksigen tambahan dan berisiko tinggi mengalami perburukan kondisi.[203,204]

5) Jepang menerbitkan izin penggunaan bersyarat casirivimab dan imdevimab untuk pengobatan COVID-19 derajat ringan hingga sedang.[205]
6) Kanada menerbitkan izin penggunaan casirivimab dan imdevimab untuk pengobatan COVID-19 derajat ringan hingga sedang.[206]

b. Indikasi

Berdasarkan EUA dari US-FDA

1) Untuk pengobatan COVID-19

Pengobatan untuk pasien COVID-19 dewasa dan anak (≥12 tahun dengan BB ≥40 kg) derajat ringan hingga sedang yang berisiko tinggi mengalami perburukan kondisi, termasuk dirawat inap atau kematian.

2) Untuk profilaksis

Pencegahan COVID-19 pada dewasa dan anak (≥12 tahun dan BB ≥40 kg) pasca terpapar SARS-CoV-2 yang berisiko tinggi mengalami gejala lebih berat, termasuk dirawat inap atau kematian, serta untuk orang yang:

a) belum mendapatkan vaksin COVID-19 lengkap atau tidak memiliki respons imun yang memadai untuk menyelesaikan vaksinasi COVID-19 (misalnya menggunakan obat imunosupresif); dan
b) kontak erat dengan individu yang terinfeksi SARS-CoV-2 sesuai dengan kriteria kontak erat berdasarkan CDC; atau
c) berisiko tinggi terpapar dengan individu yang terinfeksi SARS-CoV-2 karena terjadinya infeksi pada individu lain dalam institusi yang sama (misalnya di panti jompo, penjara).[198]

Berikut adalah kondisi medis atau faktor yang termasuk, namun tidak terbatas, risiko tinggi untuk memperburuk kondisi pasien COVID-19 menjadi berat:

1) Usia lanjut, misalnya ≥65 tahun

2) Obesitas atau kelebihan BB, misalnya BMI >25 kg/m^2, atau BMI ≥85 persentil berdasarkan usia dan gender berdasarkan tabel pertumbuhan CDC bagi pasien usia 12-17 tahun
3) Kehamilan
4) Penyakit ginjal kronis
5) Diabetes
6) Penyakit imunosupresif atau sedang dalam pengobatan menggunakan imunosupresan
7) Penyakit kardiovaskular (termasuk penyakit jantung kongenital) atau hipertensi
8) Penyakit paru kronis, contohnya COPD, asma (sedang hingga berat), penyakit paru interstisial, *cystic fibrosis*, dan hipertensi pulmoner
9) Penyakit sel sabit
10) Gangguan perkembangan saraf (misalnya *cerebral palsy*) atau kondisi lain yang memengaruhi kompleksitas medis (misalnya sindrom genetik atau metabolisme dan anomali kongenital berat)
11) Memiliki kondisi yang bergantung pada alat teknologi kesehatan (misalnya trakeostomi, gastrostomi, atau ventilasi tekanan positif [tidak terkait dengan COVID-19])
12) Kondisi medis atau faktor lainnya (seperti ras atau etnis) sesuai informasi terkini pada laman https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html.[198]

Terdapat pembatasan penggunaan casirivimab dan imdevimab yaitu:

1) pengobatan COVID-19 gejala ringan hingga sedang dan profilaksis pasca terpapar SARS-CoV-2 di wilayah geografis dengan infeksi SARS-CoV-2 oleh varian virus yang tidak peka terhadap kombinasi antibodi monoklonal ini.

2) pengobatan COVID-19 pada individu:
   - yang dirawat inap akibat COVID-19, atau
   - yang memerlukan terapi oksigen akibat COVID-19, atau
   - yang memerlukan peningkatan laju alir oksigen baseline akibat COVID-19 pada terapi oksigen jangka panjang yang disebabkan oleh komorbiditas *non-COVID-19*.
3) penggunaan pada pasien COVID-19 yang dirawat inap yang mendapat oksigen laju alir tinggi dan ventilasi mekanik dapat mengakibatkan luaran klinis yang buruk.[198]

c. Kontraindikasi

Pasien dengan riwayat reaksi hipersensitivitas, termasuk anafilaksis, terhadap kombinasi casirivimab dan imdevimab.[198]

d. Mekanisme Kerja

Casirivimab dan imdevimab merupakan antibodi monoklonal rekombinan IgG1κ manusia yang menetralisir protein *spike* virus SARS-CoV-2 dan pada bagian Fc tidak dimodifikasi. Casirivimab, imdevimab, dan gabungan kedua bekerja dengan memblokir perlekatan protein *spike* dengan reseptor ACE_2 manusia.[198,204]

Aktivitas antivirus

Pada pengujian netralisasi SARS-CoV-2 pada sel Vero E6, casirivimab, imdevimab, dan kombinasi keduanya secara berturut-turut dapat menetralkan SARS-CoV-2 dengan EC_{50} 37,4 pM (0,006 μg/mL), 42,1 pM (0,006 μg/mL), dan 31,0 pM (0,005 μg/mL).

Casirivimab, imdevimab, dan kombinasi keduanya memediasi ADCC dengan sel efektor NK manusia, serta memediasi ADCP dengan makrofag manusia. Namun tidak memediasi sitotoksisitas *complement-dependent* pada pengujian berbasis sel.[198,204]

ADE

Studi *in-vitro* menggunakan sel imun yang diinkubasi bersama dengan rekombinan *vesicular stomatitis virus* (VSV) *virus-like particles* (VLP) menunjukkan bahwa kombinasi casirivimab dan imdevimab tidak berpotensi menimbulkan ADE.[198,204]

Resistansi virus

Terdapat risiko kegagalan pengobatan akibat varian virus yang resistan terhadap kombinasi casirivimab dan imdevimab. Tenaga kesehatan harus memperhatikan prevalensi resistansi varian SARS-CoV-2 di wilayahnya saat meresepkan kombinasi casirivimab dan imdevimab. Hasil studi kepekaan casirivimab dan imdevimab dapat dilihat pada Tabel 20.[198,204]

Tabel 20. Data Kepekaan Varian Virus SARS-COV-2 terhadap Kombinasi Casirivimab dan Imdevimab menggunakan VLP

Varian	**Substitusi utama yang diuji**	**Besar Penurunan Kepekaan**
Alpha (UK, B.1.1.7)	N501Y[a]	Tidak ada perubahan[d]
Beta (Afrika Selatan, B.1.351)	K417N + E484K + N501Y[b]	Tidak ada perubahan[d]
Gamma (Brazil, P.1)	K417T + E484K + N501Y[c]	Tidak ada perubahan[d]
Delta (India, B.1617.2/AY.3)	L452R+T478K	Tidak ada perubahan[d]
Epsilon (California, B.1427/B.1429)	L452R	Tidak ada perubahan[d]
Iota (New York, B.1.526)[e]	E484K	Tidak ada perubahan[d]
Kappa (India, B.1.617/ B1.617.3)	L452R+E484Q	Tidak ada perubahan[d]
Mu (Colombia, B.1.621/B.1.621.1)	R346K+E484K+N501Y	Tidak ada perubahan[d]
Omicron (Afrika Selatan, B.1.1.529/BA.1)	G339D+S371L+S373P+ S375F+K417N+N440K, G446S+S477N+T478K+	>1013-fold[g]

Varian	Substitusi utama yang diuji	Besar Penurunan Kepekaan
	E484A+Q493R+G496S+ Q498R+N501Y+Y505Hf	

[a]Pseudotype VLP yang mengekspresikan seluruh varian protein *spike* diuji. Perubahan dari *wild-type spike protein* ditemukan dalam varian: del69-70, del145, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H

[b] Pseudotype VLP yang mengekspresikan seluruh varian protein *spike* diuji. Perubahan dari *wild-type spike protein* ditemukan dalam varian D80Y, D215Y, del241-243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V.

[c] Pseudotype VLP yang mengekspresikan seluruh varian protein *spike* diuji. Perubahan dari *wild-type spike protein* ditemukan dalam varian L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F.

[d]Tidak ada perubahan: ≤2 kali lipat besar penurunan kepekaan.

[e]Tidak semua isolat dari garis keturunan New York memiliki substitusi E484K (per Februari 2021)

[f]Pseudotype VLP yang mengekspresikan seluruh varian protein spike diuji. Perubahan dari wild-type spike protein ditemukan dalam varian A67V, del69-70, T95I, G142D/del143-145, del211/L212I, ins214EPE, G339D, S371L, S373P, S375F, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, G496S, Q498R, N501Y, Y505H, T547K, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, N856K, Q954H, N969K, L981F

[g]Casirivimab dan imdevimab diperkirakan tidak berefek pada varian tersebut

Tabel 21. Data Kepekaan Varian Virus SARS-CoV-2 Otentik terhadap Kombinasi Casirivimab dan Imdevimab menggunakan otentik SARS-CoV-2 dengan *Plaque Reduction Assay*

Varian	Substitusi utama yang diuji[a]	Besar Penurunan Kepekaan
Alpha (UK, B.1.1.7)	N501Y	Tidak ada perubahan[b]
Beta (Afrika Selatan, B.1.351)	K417N + E484K + N501Y	Tidak ada perubahan[b]
Gamma (Brazil, P1)	K417N + E484K + N501Y	Tidak ada perubahan[b]
Delta (India, B.1.617.2)	L452R+T478K	Tidak ada perubahan[b]
Kappa (India, B.1.617)	L452R+E484Q	Tidak ada perubahan[b]

[a] substitusi utama pada RBD protein spike yang behubungan dengan tiap garis keturunan

[b]Tidak ada perubahan: ≤2 kali lipat besar penurunan kepekaan.

e. Dosis

Sediaan casirivimab dan imdevimab berupa:

- Casirivimab dan imdevimab diformulasi bersama dengan perbandingan 1:1 dalam 1 vial.

- Casirivimab dan imdevimab dalam vial berbeda.

1) Untuk Pengobatan COVID-19

Untuk pasien dewasa dan anak (≥12 tahun dan BB ≥40 kg), 600 mg casirivimab dan 600 mg imdevimab diberikan bersama sebagai infus intravena tunggal atau injeksi subkutan. Casirivimab dan imdevimab harus diberikan bersama segera setelah diketahui hasil positif COVID-19 terkonfirmasi dan dalam waktu 10 hari munculnya gejala.[198]

2) Untuk Profilaksis Pasca-Paparan

Untuk pasien dewasa dan anak (≥12 tahun dan BB ≥40 kg), 600 mg casirivimab dan 600 mg imdevimab diberikan bersama sebagai injeksi subkutan atau infus intravena tunggal. Casirivimab dan imdevimab harus diberikan bersama segera setelah terpapar dengan virus SARS-CoV-2. Dosis berulang diberikan untuk individu yang terpapar virus SARS-CoV-2 terus-menerus selama lebih dari 4 minggu dan tidak memiliki respons imun yang memadai untuk menyelesaikan vaksinasi COVID-19. Dosis yang diberikan adalah 600 mg casirivimab dan 600 mg imdevimab diikuti dengan dosis lanjutan 300 mg casirivimab dan 300 mg imdevimab 1x tiap 4 minggu selama durasi terpapar dengan virus SARS-CoV-2.[198]

3) Pemberian melalui Infus Intravena

a) Larutan casirivimab dan imdevimab yang direformulasi dalam 1 vial maupun vial berbeda harus dilarutkan sebelum diberikan secara intravena.
b) Berikan casirivimab dan imdevimab bersama sebagai infus intravena tunggal sesuai dengan Tabel 22, Tabel 23, Tabel 24, dan Tabel 25.
c) Pasien dipantau secara klinis selama pemberian dan diamati setidaknya 1 jam setelah infus selesai.[198]

4) Pemberian melalui Injeksi Subkutan

a) Berikan casirivimab dan imdevimab bersama sebagai injeksi subkutan sesuai dengan Tabel 26.
b) Pasien dipantau secara klinis selama pemberian dan diamati setidaknya 1 jam setelah infus selesai.[198]

5) Populasi khusus

a) Kehamilan
   i. Belum ada data yang memadai untuk mengevaluasi risiko casirivimab dan imdevimab terhadap cacat lahir, keguguran, atau KTD pada ibu atau pada janinnya.
   ii. Belum ada studi yang ditemukan terkait efek casirivimab dan imdevimab pada uji nonklinik toksisitas reproduksi pada hewan. Pada studi *cross-reactive* menggunakan *human fetal tissue*, tidak ada relevansi klinis yang terdeteksi pada jaringan janin. Mengingat IgG1 dapat menembus sawar darah plasenta, casirivimab dan imdevimab berpotensi untuk ditransfer dari ibu ke janin. Belum diketahui apakah potensi transfer casirivimab dan imdevimab memberikan manfaat atau risiko pada perkembangan janin.
   iii. Casirivimab dan imdevimab hanya dapat digunakan selama kehamilan jika potensi manfaatnya melebihi risiko terhadap ibu dan janinnya.

b) Laktasi

   Belum ada data ekskresi casirivimab dan imdevimab pada ASI, efek pada bayi yang disusui, atau efeknya terhadap produksi ASI. IgG diketahui dapat diekskresikan ke dalam ASI. Kurangnya data klinis selama laktasi, menyebabkan risiko casirivimab dan imdevimab pada bayi selama menyusui belum diketahui. Namun, manfaat laktasi

pada bayi, kebutuhan klinis ibu terhadap casirivimab dan imdevimab, dan potensi efek sampingnya pada bayi atau kondisi penyerta ibu perlu dipertimbangkan.

c) Penggunaan pada anak
Penggunaan casirivimab dan imdevimab tidak disetujui pada anak usia <12 tahun atau BB <40 kg. Keamanan dan efikasi kedua obat tersebut pada anak sedang diteliti pada uji klinik. Diharapkan regimen dosis yang diberikan pada uji klinik tersebut menunjukkan paparan plasma pada pasien anak sebanding dengan yang teramati pada pasien dewasa.

d) Penggunaan pada usia lanjut
Dari 4.567 subjek yang menerima casirivimab dan imdevimab pada studi fase II/III, 14% di antaranya berusia ≥65 tahun dan 4% di antaranya berusia ≥75 tahun. Belum diketahui perbedaan farmakokinetik casirivimab dan imdevimab pada pasien usia lanjut dibandingkan dengan pasien yang lebih muda.

e) Gangguan ginjal
Casirivimab dan imdevimab tidak dieliminasi utuh di urin sehingga gangguan ginjal diperkirakan tidak akan memengaruhi paparan casirivimab dan imdevimab.

f) Gangguan hati
Belum diketahui efek gangguan hati terhadap profil farmakokinetik casirivimab dan imdevimab.[198]

6) Prosedur Penyiapan dan Pemberian

Untuk pengobatan COVID-19, infus intravena sangat dianjurkan. Injeksi subkutan menjadi rute alternatif jika infus intravena tidak layak dan diduga menyebabkan keterlambatan dalam pengobatan. Untuk profilaksis pasca-paparan, dapat diberikan melalui injeksi subkutan atau infus intravena.

Jika casirivimab atau imdevimab tersedia dalam vial 11,1 mL, dapat disiapkan 2 dosis 600 mg casirivimab dan 600 mg imdevimab secara bersamaan, baik dalam kantong infus intravena atau jarum suntik untuk injeksi subkutan. Buang semua produk yang tersisa di dalam vial.

Simpan vial casirivimab dan imdevimab yang belum dibuka dalam karton aslinya di lemari pendingin. Vial yang belum dibuka dapat digunakan untuk menyiapkan dosis tambahan.

Berikut dua cara penyiapan obat:

a) Infus intravena

Larutan infus casirivimab dan imdevimab harus disiapkan oleh tenaga kesehatan menggunakan teknik aseptik.

i. Keluarkan vial casirivimab dan imdevimab dari lemari pendingin dan biarkan pada suhu ruangan selama 20 menit sebelum penyiapan. Jangan dihangatkan. Jangan dikocok.
ii. Amati casirivimab dan imdevimab secara visual terkait dengan adanya partikel dan perubahan warna. Larutan tiap vial harus jernih hingga sedikit buram, tidak berwarna hingga kuning pucat.
iii. Ambil kantong infus intravena yang berisi NaCl 0,9% sebanyak 50 mL, 100 mL, 150 mL, atau 250 mL.
iv. Ambil casirivimab dan imdevimab dalam jumlah yang sesuai dari masing-masing vial dan transfer ke dalam kantong infus yang telah diisi sebelumnya yang mengandung NaCl 0,9% (lihat Tabel 22 dan Tabel 23).
v. Balikkan perlahan kantong infus dengan tangan sekitar 10x agar tercampur. Jangan

dikocok.

vi. Produk ini bebas pengawet, sehingga larutan infus yang diencerkan harus segera diberikan (lihat Tabel 24 dan Tabel 25).

vii. Jika pemberian segera tidak memungkinkan, simpan larutan infus casirivimab dan imdevimab dalam lemari pendingin antara 2°C-8°C tidak lebih dari 36 jam atau pada suhu kamar hingga 25°C selama tidak lebih dari 4 jam. Jika disimpan di lemari pendingin, biarkan larutan infus pada suhu kamar selama kurang lebih 30 menit sebelum pemberian.[198]

Tabel 22. Rekomendasi Pengenceran Casirivimab dan Imdevimab untuk Infus Intravena

Banyaknya NaCl dalam Kantong Infus	**Penyiapan Menggunakan Larutan Vial Campuran Casirivimab & Imdevimab**	**Penyiapan Menggunakan Larutan Vial Individual Casirivimab & Imdevimab[a]**
50 mL	Tambahkan 10 mL larutan vial campuran casirivimab dan imdevimab ke dalam kantong yang sebelumnya telah diisi infus NaCl 0,9% dan berikan seperti yang diinstruksikan di bawah ini	Tambahkan: • 5 mL casirivimab (dapat menggunakan 2 vial 2,5 mL ATAU 1 vial 11,1 mL) dan • 5 mL imdevimab (dapat menggunakan 2 vial 2,5 mL ATAU 1 vial 11,1 mL) dan transfer ke dalam kantong yang sebelumnya telah diisi infus NaCl 0,9% dan berikan seperti yang diinstruksikan di bawah ini
100 mL		
150 mL		
250 mL		

[a]600 mg casirivimab dan 600 mg imdevimab ditambahkan ke dalam kantong infus yang sama dan diberikan sebagai infus intravena tunggal.

Tabel 23. Rekomendasi Pengenceran Casirivimab dan Imdevimab untuk Infus Intravena Dosis Berulang[a]

Banyaknya NaCl dalam Kantong Infus	Penyiapan Menggunakan Larutan Vial Campuran Casirivimab & Imdevimab	Penyiapan Menggunakan Larutan Vial Individual Casirivimab & Imdevimab[b]
50 mL	Tambahkan 5 mL larutan vial campuran casirivimab dan imdevimab ke dalam kantong yang sebelumnya telah diisi infus NaCl 0,9% dan berikan seperti yang diinstruksikan di bawah ini	Tambahkan: • 2,5 mL casirivimab (dapat menggunakan 1 vial 2,5 mL ATAU 1 vial 11,1 mL) dan • 2,5 mL imdevimab (dapat menggunakan 1 vial 2,5 mL ATAU 1 vial 11,1 mL) dan transfer ke dalam kantong yang sebelumnya telah diisi infus NaCl 0,9% dan berikan seperti yang diinstruksikan di bawah ini
100 mL		
150 mL		
250 mL		

[a]Pemberian dosis berulang tiap 4 minggu selama durasi terpapar virus SARS-CoV-2 setelah dosis awal 600 mg casirivimab dan 600 mg imdevimab
[b]300 mg casirivimab dan 300 mg imdevimab ditambahkan ke dalam kantong infus yang sama dan diberikan sebagai infus intravena tunggal.

b) Pemberian infus intravena

Pemberian larutan infus casirivimab dan imdevimab harus harus dilakukan oleh tenaga kesehatan menggunakan teknik aseptik.

i. Kumpulkan bahan yang direkomendasikan untuk infus:
   - Set infus PVC, PVC berlapis PE, atau poliuretan (PU)
   - Filter *in-line* atau *add-on* 0,2 mikron polietersulfon (PES)

ii. Pasang infus set ke kantong infus.

iii. Berikan seluruh larutan infus dalam kantong melalui jalur intravena yang mengandung filter PES 0,2 mikron steril, *in-line* atau *add-on* (lihat Tabel 24 dan Tabel 25). Karena potensi pengisian kantong NaCl 0,9% yang berlebihan, seluruh larutan infus di dalam kantong harus diberikan untuk menghindari kekurangan

dosis.

iv. Larutan infus yang disiapkan tidak boleh diberikan bersamaan dengan obat lain. Kompatibilitas injeksi casirivimab dan imdevimab dengan larutan intravena dan obat-obatan selain injeksi NaCl 0,9% tidak diketahui.
v. Setelah infus selesai, bilas selang dengan NaCl 0,9% untuk memastikan seluruh dosis yang diperlukan sudah diberikan.
vi. Buang produk yang tidak digunakan.
vii. Pasien dipantau secara klinis selama pemberian dan diamati setidaknya 1 jam setelah infus selesai.[198]

Tabel 24. Rekomendasi Kecepatan Infus 600 mg Casirivimab dan 600 mg Imdevimab untuk Infus Intravena

Banyaknya NaCl dalam Kantong Infus	**Kecepatan Infus Maksimal**	**Lama Infus Maksimal**
50 mL[a]	180 mL/jam	20 menit
100 mL	310 mL/jam	21 menit
150 mL	310 mL/jam	31 menit
250 mL	310 mL/jam	50 menit

a Waktu pemberian infus minimal untuk pasien yang diberikan casirivimab dan imdevimab bersama-sama menggunakan 50 mL NaCl 0,9% yang telah diisi sebelumnya harus setidaknya 20 menit untuk memastikan penggunaan yang aman.

Tabel 25. Rekomendasi Kecepatan Infus 300 mg Casirivimab dan 300 mg Imdevimab untuk Infus Intravena Dosis Berulang[a]

Banyaknya NaCl dalam Kantong Infus	**Kecepatan Infus Maksimal**	**Lama Infus Maksimal**
50 mL[b]	165 mL/jam	20 menit
100 mL	310 mL/jam	20 menit
150 mL	310 mL/jam	30 menit
250 mL	310 mL/jam	49 menit

a Pemberian dosis berulang tiap 4 minggu selama durasi terpapar virus SARS-CoV-2 setelah dosis awal 600 mg casirivimab dan 600 mg imdevimab.

b Waktu pemberian infus minimal untuk pasien yang diberikan casirivimab dan imdevimab bersama-sama menggunakan 50 mL NaCl 0,9% yang telah diisi sebelumnya harus setidaknya 20 menit untuk memastikan penggunaan yang aman.

c) Penyiapan Injeksi subkutan

i. Keluarkan vial casirivimab dan imdevimab dari lemari pendingin dan biarkan dalam suhu ruangan selama 20 menit sebelum penyiapan. Jangan dihangatkan. Jangan dikocok.
ii. Amati casirivimab dan imdevimab secara visual terkait dengan adanya partikel dan perubahan warna. Larutan tiap vial harus jernih hingga sedikit buram, tidak berwarna hingga kuning pucat.
iii. Ambil 600 mg casirivimab dan 600 mg imdevimab menggunakan 4 jarum suntik sesuai dengan Tabel 26 dan Tabel 27. Dapatkan empat spuit *polypropylene Luer Lock* 3 mL atau 5 mL dengan sambungan *luer* dan empat jarum berukuran 1½ inci 21-*gauge*.
iv. Ambil sejumlah larutan tiap *syringe* sesuai dengan Tabel 26 dan Tabel 27. Siapkan seluruh *syringe* bersamaan.
v. Ganti jarum 21-gauge dengan jarum 25-gauge atau 27-gauge untuk injeksi subkutan.
vi. Produk ini bebas pengawet, sehingga injeksi harus segera diberikan.
vii. Jika pemberian segera tidak memungkinkan, simpan injeksi casirivimab dan imdevimab yang telah disiapkan di lemari pendingin antara 2°C hingga 8°C tidak lebih dari 4 jam atau pada suhu kamar hingga 25°C selama tidak lebih dari 4 jam. Jika didinginkan, biarkan jarum suntik di suhu kamar selama kurang lebih 20 menit sebelum pemberian.[198]

Tabel 26. Penyiapan 600 mg Casirivimab dan 600 mg Imdevimab untuk Injeksi Subkutan

Penyiapan 600 mg Casirivimab dan 600 mg Imdevimab	**Penyiapan 4 *syringe***
Menggunakan larutan vial campuran casirivimab dan imdevimab	Ambil 2,5 mL larutan tiap syringe ke EMPAT *syringe* terpisah
Menggunakan larutan vial individu casirivimab dan imdevimab	• Casirivimab: ambil 2,5 mL larutan tiap *syringe* ke DUA syringe terpisah • Indeivimab: ambil 2,5 mL larutan tiap syringe ke DUA *syringe* terpisah

Tabel 27. Penyiapan 300 mg Casirivimab dan 300 mg Imdevimab untuk Injeksi Subkutan Dosis Berulang[a]

Penyiapan 300 mg Casirivimab dan 300 mg Imdevimab	**Penyiapan 2 *syringe***
Menggunakan larutan vial campuran casirivimab dan imdevimab	Ambil 2,5 mL larutan tiap syringe ke DUA *syringe* terpisah
Menggunakan larutan vial individu casirivimab dan imdevimab	• Casirivimab: ambil 2,5 mL larutan tiap *syringe* ke SATU *syringe* Indeivimab: ambil 2,5 mL larutan tiap *syringe* ke SATU *syringe*

d) Pemberian injeksi subkutan

i. Untuk pemberian dosis awal, ambil 4 *syringe* sesuai dengan Tabel 26.

ii. Untuk pemberian dosis berulang, ambil 2 *syringe* sesuai dengan Tabel 27.

iii. Berikan injeksi subkutan secara berurutan, masing-masing di tempat suntikan yang berbeda, seperti di paha, belakang lengan atas, atau perut, kecuali 5 cm di sekitar pusar. Lingkar pinggang harus dihindari.

iv. Saat menyuntik, dianjurkan bahwa penyuntik menggunakan kuadran yang berbeda dari perut atau paha atas atau belakang lengan atas untuk memisahkan setiap 2,5 mL injeksi casirivimab dan imdevimab subkutan. Jangan menyuntikkan ke kulit lembut, rusak, memar,

atau bekas luka.

v. Pantau kondisi klinis pasien hingga 1 jam setelah penyuntikan.[198]

f. Peringatan dan Perhatian

Data klinis yang tersedia untuk casirivimab dan imdevimab masih terbatas. KTD serius dan tidak diperkirakan sebelumnya belum pernah dilaporkan.

1) Hipersensitivitas

Termasuk reaksi terkait infus dan anafilaksis dengan gejala, seperti demam, kesulitan bernapas, penurunan saturasi oksigen, meriang, pusing, aritmia (misalnya fibrilasi atrium, takikardia, bradikardia), nyeri atau rasa tidak nyaman di dada, kelemahan, gangguan mental, mual, sakit kepala, bronkospasme, hipotensi, hipertensi, angioedema, iritasi tenggorokan, ruam termasuk urtikaria, pruritus, mialgia, reaksi vasovagal (misalnya pra-sinkop, sinkop), pusing, dan berkeringat. Pertimbangkan untuk memperlambat atau menghentikan infus dan berikan terapi suportif. Reaksi hipersensitivitas yang terjadi lebih dari 24 jam setelah infus juga dilaporkan.

2) Perburukan Kondisi Klinis Setelah Pemberian Obat

Telah dilaporkan dengan gejala demam, hipoksia atau kesulitan bernapas, aritmia (misalnya, fibrilasi atrium, takikardia, bradikardia), kelemahan, dan gangguan mental. Beberapa dari kejadian ini memerlukan rawat inap. Tidak diketahui apakah peristiwa ini terkait dengan penggunaan casirivimab dan imdevimab atau karena perkembangan COVID-19.

3) Keterbatasan Manfaat dan Potensi Risiko pada Pasien dengan COVID-19 derajat berat

Manfaat pengobatan casirivimab dan imdevimab tidak teramati pada pasien COVID-19 rawat inap. Antibodi monoklonal, seperti casirivimab dan imdevimab, dapat memperburuk luaran klinis ketika diberikan pada

pasien COVID-19 rawat inap dan memerlukan oksigen laju tinggi atau ventilasi mekanik. Oleh karena itu, penggunaan casirivimab dan imdevimab tidak disetujui untuk pasien dengan kriteria berikut:

i. dirawat inap karena COVID-19;
ii. memerlukan terapi oksigen karena COVID-19; atau
iii. memerlukan peningkatan kebutuhan oksigen karena COVID-19 yang disertai penyakit penyertanya.[198]

g. Interaksi Obat

Casirivimab dan imdevimab tidak diekskresikan melalui ginjal atau dimetabolisme oleh enzim CYP450. Oleh karena itu, interaksi dengan pengobatan bersama obat lain yang diekskresikan melalui ginjal atau yang merupakan substrat, penginduksi, atau penghambat enzim CYP450 kemungkinan tidak terjadi.[198]

h. Efek Samping

Secara keseluruhan, sekitar 16.000 subjek telah terpapar casirivimab dan imdevimab dalam uji klinik (fase 1/2/3) pada subjek, baik yang dirawat inap maupun tidak. Berikut adalah beberapa efek samping yang teramati pada subjek yang memperoleh casirivimab dan imdevimab:

1) reaksi terkait infus ≥*grade* 2 (urtikaria, pruritus, *flushing*, pireksia, sesak, *chest tighness*, mual, muntah, rash): 0,2%;
2) reaksi di tempat injeksi (kemerahan dan pruritus): 12%;
3) reaksi hipersensitivitas *grade* 1 atau 2: 1%[198]

ANTIINFLAMASI

7. TOSILIZUMAB

Injeksi 162 mg/0,9 ml (subkutan)
Infus 20 mg/ml (intravena)
Status:
Kelompok A, C

a. Pendahuluan

Tosilizumab adalah obat rematik (antagonis IL-6) yang

telah disetujui penggunaannya pada pasien COVID-19 di beberapa negara dan masih diuji di beberapa negara lainnya.[8,207–215]

Berbagai studi untuk meneliti efikasi tosilizumab terhadap COVID-19 telah dilakukan dengan hasil yang bervariasi. Berikut adalah beberapa studi yang mendukung penggunaan tosilizumab pada pasien COVID-19 dengan gejala berat yang telah dipublikasikan:

1) Uji klinik acak, terbuka, terkontrol RECOVERY, yang mengikutsertakan 4.116 subjek usia 18 tahun ke atas menunjukkan bahwa pemberian tosilizumab pada pasien COVID-19 yang dirawat inap dan hipoksia serta inflamasi sistemik, dapat meningkatkan *survival* dan luaran klinis lainnya. Manfaat tersebut terlihat baik pada pasien dengan alat bantu napas jika pemberian tosilizumab bersama dengan terapi kortikosteroid sistemik.[208]
2) Uji klinik fase III acak, berpembanding plasebo, *Evaluating Minority Patients with Actemra* (EMPACTA) yang dilakukan pada 389 pasien COVID-19 dengan rerata usia 55,9±14,4 tahun yang dirawat inap di Amerika Serikat dan tidak menerima ventilasi mekanik menunjukkan bahwa pemberian tosilizumab dapat menurunkan kemungkinan progresivitas penyakit yang diukur dari kebutuhan ventilasi mekanik atau kematian, tetapi tidak meningkatkan *survival* dengan keterangan sebagai berikut:
    a) Persentase kumulatif pasien yang menerima ventilasi mekanik atau meninggal pada hari ke-28 adalah 12,0% (95%CI=8,5-16,9) pada kelompok tosilizumab dan 19,3% (95%CI=13,3-27,4) pada kelompok plasebo (nilai HR=0,56; 95%CI=0,33-0,97; p=0,04).
    b) Kegagalan klinis yang dinilai berdasarkan *time-to-*

event analysis menunjukkan nilai HR tosilizumab terhadap plasebo sebesar 0,55 (95%CI=0,33-0,93).

c) Kematian akibat seluruh penyebab pada hari ke-7 terjadi pada 10,4% pasien di kelompok tosilizumab dan 8,6% pada plasebo (*weighted difference*, 2,0 *percentage points*; 95%CI=–5,2-7,8).[216]

3) Uji klinik fase III tersamar ganda REMAP-CAP untuk menilai khasiat dan keamanan antagonis IL-6 (tosilizumab dan sarilumab) pada pasien COVID-19 derajat berat yang menerima alat bantu organ, melibatkan 353 subjek yang mendapatkan tosilizumab, 48 subjek mendapatkan sarilumab, dan 402 subjek kelompok kontrol dengan rerata usia 61,4±12,7 tahun menunjukkan hasil sebagai berikut:
   a) Rerata lama hari *organ support–free days* untuk kelompok tosilizumab selama 10 hari, kelompok sarilumab selama 11 hari, dan kelompok kontrol selama 0 hari (OR=1,64 (95%CI=1,25-2,14) untuk tosilizumab, dan 1,76 (95%CI=1,17-2,91) untuk sarilumab dibandingkan kelompok kontrol.
   b) Uji klinik ini memberikan hasil positif pada subjek COVID-19 derajat kritis yang mendapatkan perawatan di ICU dan mendapatkan pengobatan dengan antagonis IL-6, yaitu adanya perbaikan kondisi klinis, termasuk kematian.[217]

Namun, terdapat beberapa studi lainnya yang menunjukkan hasil inkonklusif dan tidak menunjukkan manfaat tosilizumab untuk COVID-19, yaitu:

1. Uji klinik fase III REMDACTA dengan desain acak, tersamar ganda, multisenter yang menilai efikasi dan keamanan tosilizumab dan remdesivir terhadap plasebo dan remdesivir menunjukkan tidak tercapainya *endpoint* primer. Hal tersebut diukur

berdasarkan percepatan waktu untuk keluar dari rumah sakit hingga hari ke-28 pada pasien pneumonia COVID-19 gejala berat yang menerima perawatan standar. Tidak terdapat isu keamanan baru yang terindentifikasi untuk tosilizumab dalm uji klinik tersebut. Namun demikian, *prospective meta-analysis* (PMA) terhadap antagonis IL-6 yang mengikutsertakan data studi REMDACTA menyimpulkan bahwa pemberian obat tersebut dapat memberikan manfaat tambahan dibandingkan dengan perawatan standar (*summary odds ratio* untuk kematian pada hari ke-28 adalah 0,86; 95% CI, 079 – 095; p=0,003).[218]

2. Uji klinik *Cohort Multiple Randomized Controlled Trials Open-Label of Immune Modulatory Drugs and Other Treatments in COVID-19 Patients-Tocilizumab Trial* (CORIMUNO-TOCI-1) dengan desain multisenter, terbuka, acak yang mengikutsertakan 130 pasien yang dirawat dengan COVID-19 dan pneumonia gejala sedang hingga berat di 9 rumah sakit di Prancis menunjukkan bahwa tosilizumab tidak menurunkan skor *WHO 10-point Clinical Progession Scale* (WHO-CPS) lebih dari 5 pada hari ke-4. Tosilizumab dapat menurunkan kebutuhan ventilasi mekanik dan ventilasi noninvasif, atau kematian pada hari ke-14, namun tidak menurunkan kematian pada hari ke-28.[219]
3. Uji klinik fase III COVACTA yang dilakukan terhadap 452 pasien yang dirawat inap dengan pneumonia COVID-19 gejala berat menunjukkan bahwa pemberian tosilizumab tidak menghasilkan perbaikan klinis ataupun penurunan mortalitas secara bermakna dibandingkan dengan plasebo pada hari ke-28.[220]

Berdasarkan data uji klinik yang menunjukkan efikasi dan keamanan tosilizumab dalam penanganan COVID-19, beberapa negara dan WHO memberikan persetujuan

atau rekomendasi untuk penggunaan tosilizumab sebagai berikut:

1) US-FDA memberikan EUA bagi tosilizumab untuk pengobatan COVID-19 pada pasien dewasa dan anak (≥2 tahun) yang dirawat inap dan menerima kortikosteroid sistemik, dan memerlukan suplementasi oksigen, ventilasi mekanik invasif atau noninvasif atau ECMO.[210,221]
2) EMA merekomendasikan perluasan indikasi tosilizumab untuk pengobatan COVID-19 dewasa yang menerima pengobatan kortikosteroid sistemik dan memerlukan suplementasi oksigen atau ventilasi mekanik.[211,212]
3) MHRA merekomendasikan peresepan dosis tunggal tosilizumab pada pasien dengan COVID-19 pneumonia yang dirawat inap sebagai pengobatan ajuvan terhadap deksametason sebagai standar terapi.[222]
4) TGA, memberikan persetujuan sementara untuk penggunaan tosilizumab pada pasien COVID-19 dewasa usia ≥18 tahun yang menerima kortikosteroid sistemik dan memerlukan suplementasi oksigen atau ventilasi mekanik.[209]
5) MHLW menyetujui penggunaan tosilizumab untuk pengobatan pneumonia COVID-19 yang memerlukan suplementasi oksigen.[215]
6) WHO memberikan rekomendasi kuat penggunaan antagonis IL-6 (tosilizumab atau sarilumab) pada pasien dengan COVID-19 gejala berat atau kritis.[5]

The Indonesian Rheumatoid Association (IRA) memberikan beberapa rekomendasi terkait penggunaan tosilizumab pada kasus COVID-19 sebagai berikut:

1) Dilakukan pengumpulan data dan kajian pada pasien COVID-19 yang menerima terapi tosilizumab secara nasional.

2) Dilakukan pemeriksaan skrining pra pemberian dan pasca pemberian tosilizumab dan evaluasi efek samping secara hati-hati, terutama terhadap risiko reaktivasi TB atau koinfeksi lain.
3) Dilakukan pemberian infus tosilizumab sesuai protokol yang baku.
4) Keputusan klinis terkait pemberian tosilizumab pada kasus COVID-19 perlu didiskusikan dalam tim multidisplin dan perlu kolaborasi dengan dokter spesialis penyakit dalam atau dokter spesialis penyakit dalam konsultan reumatologi.[223]

b. Indikasi

Sebagai Obat Terdaftar

1) *Rheumatoid Arthritis* (injeksi intravena dan subkutan);
2) *Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis* (injeksi intravena); dan
3) *Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis* (injeksi intravena).[224]

Berdasarkan Manajemen Klinis Tata Laksana COVID-19 di Fasyankes

Tosilizumab merupakan pilihan terapi anti-inflamasi untuk pasien COVID-19 derajat berat-kritis. Tosilizumab dapat diberikan di awal pasien memasuki keadaan COVID-19 berat, yang umumnya terjadi setelah sakit ≥1 minggu, dan jumlah virus mencapai puncaknya, atau dengan kata lain jumlah virus berpotensi tidak akan bertambah lagi. Penanda peradangan COVID-19 mulai berat tetapi belum kritis dapat dilihat dari skor *Sequential Organ Failure Assessment* SOFA) masih kurang dari 3, sementara terdapat skor CUR-B-65 (*confusion, urea, respiratory rate, blood pressure, and 65 years of age or older*) >2, atau saturasi oksigen <93% namun dapat dikoreksi dengan oksigen fraksi <50% (setara dengan O_2 tidak lebih dari 6 L/m dengan nasal kanul atau *simple mask*), atau laju pernapasan >30 per menit, atau foto

toraks terdapat infiltrat multilobus bilateral, dengan salah satu penanda biologis di bawah ini:

1) D-dimer : ≥0,7 µg/L
2) IL-6 : ≥40 pg/mL
3) Limfosit : <800x10^9/L
4) Ferritin : ≥700 µg/L
5) Fibrinogen : >700 mg/dL
6) CRP : >75 mg/L

Untuk tatalaksana pasien COVID-19 anak, tosilizumab diberikan pada kondisi sebagai berikut:

1) Pasien COVID-19 rawat inap usia 2 tahun ke atas yang mendapatkan kortikosteroid terapi sistemik dan membutuhkan oksigen suportif, ventilasi mekanik noninvasif, invasif, atau ECMO.
2) Pemberian tosilizumab harus disertai pemberian deksametason.
3) Kasus konfirmasi dengan gejala berat atau MISC yang refrakter dengan terapi standar atau COVID-19 berat atau MISC dengan peningkatan IL-6.[8]

Berdasarkan EUA dari US-FDA

Tosilizumab diberikan untuk pengobatan pasien COVID-19 dewasa dan anak (≥2 tahun) yang dirawat inap dan menerima kortikosteroid sistemik, serta memerlukan suplementasi oksigen, ventilasi mekanik invasif atau noninvasif atau ECMO.[210]

c. Kontraindikasi

1) Hipersensitivitas terhadap tosilizumab.[210,224]
2) Infeksi berat dan aktif.[224]

d. Mekanisme Kerja

Tosilizumab merupakan rekombinan antibodi monoklonal kelas IgG1 yang bekerja terhadap reseptor IL-6 (sebagai antagonis IL-6).[210,224]

Badai sitokin adalah respons sistem kekebalan tubuh yang berlebihan akibat infeksi maupun penyebab lain yang ditandai dengan pelepasan sitokin proinflamasi, kemokin, *growth factor* yang tidak terkontrol, seperti IL-

1β, IL-6), IL-8, *interferon γ-induced protein 10* (IP-10), *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF), *tumor necrosis factor-α* (TNF-α), dan *transforming growth factor-β* (TGF-β) yang menyebabkan inflamasi sistemik dan kerusakan multi-organ. Beberapa studi yang menganalisis karakteristik klinis pasien COVID-19 secara konsisten menunjukkan penurunan jumlah limfosit yang signifikan pada pasien pneumonia serta peningkatan tajam sebagian besar sitokin, antara lain IL-6. Pada pasien COVID-19, kadar IL-6 meningkat tajam dan berperan dalam induksi diferensiasi limfosit B dan produksi antibodi, serta proliferasi dan diferensiasi limfosit T.[210,225] Badai sitokin pada COVID-19 dapat meningkatkan permeabilitas vaskular, sehingga terjadi pemindahan cairan dan sel darah ke dalam alveolus, yang mengakibatkan ARDS hingga kematian. Dengan demikian, menghambat kerja IL-6 merupakan salah satu terapi potensial untuk pasien COVID-19 dengan pneumonia berat atau kritis.[225]

Transduksi sinyal sel oleh IL-6 diinisiasi dengan ikatan antara IL-6 dengan reseptornya, IL-6R, yang kemudian membentuk kompleks dengan protein membran sel. IL-6R memiliki dua bentuk, yaitu *membrane bound* IL-6R (mIL-6R) dan *soluble* IL-6R (sIL-6R). Tosilizumab merupakan antibodi monoklonal penghambat kompetitif IL-6 dengan cara berikatan secara spesifik dengan mIL-6R dan sIL-6R.[210,225]

e. Dosis

Untuk COVID-19

Lihat Tabel 2 Tata Laksana Klinis Pasien Dewasa yang terkonfirmasi COVID-19 dan Tabel 6 Dosis Obat Potensial yang dapat Digunakan untuk Pasien COVID-19 Anak pada BAB III.

Penggunaan tosilizumab memerlukan perhatian khusus, sehingga dianjurkan untuk mengikuti petunjuk dalam

informasi produk yang dapat diakses pada *website* pionas.pom.go.id.

f. Peringatan dan Perhatian

1) Infeksi serius

Tosilizumab tidak boleh diberikan selama ada infeksi aktif, termasuk infeksi terlokalisasi. Jika terjadi infeksi yang serius, infeksi oportunistik atau sepsis, hentikan pemberian tosilizumab sampai infeksi tersebut dapat diatasi.[210]

2) Perforasi saluran cerna

Berikan tosilizumab dengan hati-hati pada pasien yang memiliki peningkatan risiko untuk terjadinya perforasi saluran cerna, misalnya sebagai komplikasi dari divertikulitis.[210]

3) Tuberkulosis

Pasien harus diobati dulu dengan terapi standar anti-TB sebelum diberi tosilizumab.[224]

4) Hepatotoksisitas

Pasien COVID-19 yang dirawat inap dapat mengalami kenaikan level SGOT dan SGPT. *Multi organ failure,* termasuk hati, diketahui sebagai komplikasi dari COVID-19 gejala berat.[210]

a) Selama uji klinik, pengobatan dengan tosilizumab dapat meningkatkan kadar transaminase. Kasus serius cedera hepatik teramati pada pasien yang menerima tosilizumab secara kronik. Pemberian tosilizumab harus mempertimbangkan manfaat terhadap risiko.[210]

b) Harus dilakukan pemantauan tanda dan gejala kerusakan hati. Tosilizumab tidak direkomendasikan pada pasien dengan peningkatan SGOT dan SGPT >10x lipat batas atas nilai normal.[210]

c) Sesuaikan dosis atau hentikan tosilizumab jika fungsi hati yang abnormal menetap, memburuk,

atau jika muncul tanda dan gejala klinik penyakit hati.[210]

5) Pemantauan laboratorium
   Mengingat adanya kemungkinan terjadi perubahan terkait obat pada neutrofil, platelet, lipid dan fungsi hati, maka dianjutkan untuk melakukan pemantauan laboratorium.[210]
   Tosilizumab tidak direkomendasikan pada pasien COVID-19 dengan hitung netrofil <1.000/mm^3, hitung platelet <50.000/mm^3, atau peningkatan SGOT/SGPT >10x lipat batas atas nilai normal.[210]
6) Reaksi hipersensitivitas
   Reaksi hipersensitivitas, termasuk anafilaksis telah dilaporkan. Kejadian anafilaksis dengan luaran fatal juga telah dilaporkan. Kejadian tersebut terjadi dengan dan tanpa rekasi hipersensitivitas sebelumnya dan terjadi pada pemberian dini infus tosilizumab. Pemberian infus intravena tosilizumab harus dilakukan oleh tenaga kesehatan. Jika anafilaksis atau reaksi hipersensitivitas lainnya terjadi, maka pemberian tosilizumab harus dihentikan segera dan secara permanen. Jangan berikan tosilizumab pada pasien yang diketahui memiliki hipersensitivitas terhadap tosilizumab.[210]
7) *Demyelinating disorders*
   Pengaruh pengobatan dengan tosilizumab terhadap *demyelinating disorders* tidak diketahui, namun *multiple sclerosis* dan *chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy* dilaporkan jarang terjadi pada uji klinik *rhematoid arthritis*.[210]
8) Penyakit hati aktif dan gangguan hepatik
   Tosilizumab tidak direkomendasikan pada pasien dengan penyakit hati aktif atau gangguan hepatik.[210]
9) Vaksin hidup *(live attenuated vaccine)*
   Hindarkan penggunaan bersama tosilizumab.[210,224]

10) Penggunaan pada kehamilan

Berdasarkan data hewan, tosilizumab dapat membahayakan janin.[224] Tosilizumab dapat digunakan pada kehamilan jika potensi manfaatnya melebihi risikonya pada ibu dan janin.[210]

11) Penggunaan pada laktasi

Belum terdapat informasi mengenai adanya tosilizumab pada ASI, efeknya terhadap bayi yang disusui, atau pada produksi ASI. IgG maternal terdapat pada ASI. Jika tosilizumab ditransfer ke ASI, efek terhadap paparan lokal di saluran cerna dan potensi paparan sistemik pada bayi terhadap obat tersebut belum diketahui. Kurangnya data klinis selama laktasi menyebabkan risiko tosilizumab pada bayi selama menyusui belum diketahui. Namun, manfaat laktasi pada bayi, kebutuhan klinis ibu terhadap tosilizumab, dan potensi efek sampingnya pada bayi atau kondisi penyerta ibu perlu dipertimbangkan. Ibu menyusui yang menderita COVID-19 harus mengikuti ketentuan pedoman klinis untuk menghindari paparan COVID-19 pada bayi.[210]

12) Penggunaan pada anak

Berdasarkan EUA oleh US-FDA, penggunaan tosilizumab pada pasien COVID-19 anak didukung oleh bukti yang menjustifikasi penggunaan darurat tosilizumab pada pengobatan COVID-19 dewasa yang dirawat inap, menerima kortikosteroid sistemik serta memerlukan suplementasi oksigen, ventilasi mekanik invasif atau noninvasif atau ECMO serta informasi keamanan dan dosis tosilizumab pada pasien anak untuk penggunaan lain. Tosilizumab tidak disetujui untuk digunakan pada usia < 2 tahun.[210]

13) Penggunaan pada lansia

Pada studi kombinasi EMPACTA, COVACTA, dan

REMDACTA, sebanyak 39% (375/973) pasien pada kelompok tosilizumab dan 35% (170/482) pada kelompok plasebo berusia ≥65 tahun. Secara keseluruhan, tidak terdapat perbedaan keamanan dan efektivitas tosilizumab pada subjek usia ≥65 tahun dibandingkan dengan yang lebih muda.

Pada studi RECOVERY, sebanyak 34% (691/2022) pasien yang diberikan tosilizumab dan 35% (739/2094) pasien yang menerima perawatan standar berusia ≥70 tahun. Secara keseluruhan, tidak terdapat perbedaan efektivitas tosilizumab pada subjek usia ≥70 tahun dibandingkan dengan usia <70 tahun.[210]

14) Instruksi Khusus
    a) Gangguan fungsi ginjal: tidak ada penyesuaian dosis untuk pasien dengan gangguan fungsi ginjal ringan. Belum ada penelitian penggunaan tosilizumab untuk pasien dengan gangguan fungsi ginjal sedang hingga berat. Fungsi ginjal harus dimonitor selama penggunaan obat ini.[210]
    b) Gangguan fungsi hati: belum ada data khasiat dan keamanan pada pasien dengan gangguan fungsi hati sehingga obat ini tidak direkomendasikan untuk pasien dengan gangguan fungsi hati. Fungsi harus dimonitor selama penggunaan obat ini.[210]

g. Interaksi Obat

CYP450 dalam hati ditekan oleh infeksi dan inflamasi, termasuk oleh sitokin seperti IL–6. Hambatan IL–6 yang diobati dengan tosilizumab dapat mengembalikan aktivitas CYP450 ke level yang lebih tinggi, sehingga meningkatkan metabolisme obat yang merupakan substrat dari CYP450. Studi *in-vitro* menunjukkan bahwa tosilizumab dapat memengaruhi ekspresi dari berbagai enzim CYP, termasuk CYPIA2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 dan 3A4. Efeknya pada CYP2C8 dan transporter tidak

diketahui. Studi *in-vivo* dengan omeprazol yang dimetabolisme oleh CYP2C19 dan 3A4, dan simvastatin, yang dimetabolisme oleh CYP3A4, menunjukkan penurunan kadar sampai 28% dan 57%, berturut-turut, satu minggu setelah tosilizumab dosis tunggal.[210,224]

Efek tosilizumab pada enzim CYP dapat relevan secara klinik untuk substrat CYP450 dengan indeks terapi sempit yang dosisnya harus disesuaikan secara individual.[210,224]

Pemberian awal atau penghentian tosilizumab pada pasien yang diobati dengan obat indeks terapi sempit ini harus dilakukan pemantauan efek terapi dari obat (misalnya warfarin) atau kadar obat (misalnya siklosporin atau teofilin), dan dosis obat tersebut harus disesuaikan jika perlu. Pemberian tosilizumab bersama obat substrat CYP3A4 harus dilakukan dengan hati–hati karena penurunan efek obat yang tidak diinginkan, misalnya untuk oral kontrasepsi, lovastatin, atorvastatin, dan lainnya. Efek tosilizumab terhadap aktivitas enzim CYP450 dapat menetap selama beberapa minggu setelah terapi dihentikan.[210,224]

h. Efek Samping

Efek samping yang paling umum (insiden ≥3%) adalah konstipasi, ansietas, diare, insomnia, hipertensi, dan mual.[210] Berikut adalah beberapa efek samping yang paling umum dilaporkan berdasarkan uji klinik:

Tabel 28. Efek Samping yang Terjadi Setidaknya pada 3% Pasien di Kelompok Tosilizumab dan Lebih Sering Teramati Dibandingkan Kelompok Plasebo Hingga Hari Ke-60 Berdasarkan Studi EMPACTA

Efek samping	**Tosilizumab (N=250) n (%)**	**Plasebo (N=127) n (%)**
Konstipasi	16 (6%)	4 (3%)
Ansietas	15 (6%)	4 (3%)
Sakit kepala	8 (3%)	3 (2%)

Tabel 29. Efek Samping yang Terjadi Setidaknya pada 3% Pasien di Kelompok Tosilizumab dan Lebih Sering Teramati Dibandingkan Kelompok Plasebo Hingga Hari Ke-60 Berdasarkan Studi COVACTA

Efek samping	**Tosilizumab (N=295) n (%)**	**Plasebo (N=143) n (%)**
Infeksi saluran kemih	24 (8%)	5 (3%)
Cidera ginjal akut	21 (7%)	7 (5%)
Hipertensi	21 (7%)	3 (2%)
Diare	18 (6%)	3 (2%)
Delirium	14 (5%)	3 (2%)
Insomnia	12 (4%)	5 (3%)
Thrombositopenia	11 (4%)	2 (1%)
Peningkatan alanin aminotransferase	10 (3%)	2 (1%)
DVT	10 (3%)	3 (2%)

Tabel 30. Efek Samping yang Terjadi Setidaknya pada 3% Pasien d Kelompok Tosilizumab+Remdesivir dan Lebih Sering Teramati Dibandingkan Kelompok Plasebo+Remdesivir Hingga Hari ke-60 Berdasarkan Studi Klinik REMDACTA

Efek samping	**Tosilizumab+ Remdesivir (N=429) n (%)**	**Plasebo+ Remdesivir (N=213) n (%)**
Konstipasi	54 (13%)	25 (12%)
Pneumonia	33 (8%)	10 (5%)
Septic shock	24 (6%)	10 (5%)
Hipokalemia	23 (5%)	6 (3%)
Hiperglikemia	22 (5%)	9 (4%)
Insomnia	21 (5%)	7 (3%)
Mual	19 (4%)	7 (3%)
Ansietas	14 (3%)	4 (2%)
Hipoglikemia	14 (3%)	2 (1%)
Trombositopenia	14 (3%)	2 (1%)
Nyeri	13 (3%)	2 (1%)

8. SARILUMAB

Injeksi 150 mg/1,14 mL atau 200 mg/1,14 mL *pre-filled syringe*

Status:

Kelompok B

a. Pendahuluan

Sarilumab adalah antagonis IL-6 yang telah disetujui sebagai obat *rheumatoid arthritis* di beberapa negara. Saat ini, sarilumab sedang diteliti sebagai obat uji untuk COVID-19 berskala global, seperti di Amerika Serikat, Argentina, Brazil, Chile, Israel, Italia, Jerman, Jepang, Kanada, Perancis, Rusia, Spanyol, dan Inggris.[217,226,227]

WHO REACT *Working Group* melakukan studi meta analisis terhadap 27 uji klinik acak dan tersamar ganda untuk mengetahui hubungan antara pemberian antagonis IL-6 dibandingkan dengan perawatan standar atau plasebo dengan luaran klinis kematian karena semua penyebab setelah 28 hari serta luaran klinis lainnya. Sebanyak total 10.930 subjek berpartisipasi dalam uji klinik tersebut dengan hasil sebagai berikut:

1) Pada hari ke-28 untuk luaran klinis kematian, pada kelompok antagonis IL-6 sebesar 22% (1.407/6.449) dan kelompok terapi standar atau plasebo sebesar 25% (1.158/4.481) (OR=0,86; 95%CI=0,79-0,95; p=0,003). Untuk tosilizumab, OR=0,83 (95%CI=0,74-0,92; p<0,001) dan untuk sarilumab 1,08 (95%CI=0,86-1,36; p=0,52).
2) Besar OR untuk hubungan dengan kematian dibandingkan dengan terapi standar atau plasebo pada subjek yang menerima antagonis IL-6 dengan kortikosteroid adalah 0,77 (95%CI=0,68-0,87) untuk tosilizumab dan 0,92 (95%CI=0,61-1,38) untuk sarilumab.
3) Besar OR untuk korelasi penggunaan ventilasi mekanik invasif atau kematian, dibandingkan dengan

terapi standar atau plasebo adalah 0,77 (95%CI=0,70-0,85) untuk semua antagonis IL-6, 0,74 (95%CI=0,66-0,82) untuk tosilizumab, dan 1,00 (95%CI=0,74-1,34) untuk sarilumab.

4) Infeksi sekunder dalam 28 hari terjadi pada 21,9% pasien yang diobati dengan antagonis IL-6 vs 17,6% pasien yang mendapat perawatan standar atau plasebo (OR jumlah sampel=0,99; 95%CI=0,85-1,16).
5) Hasil ini menunjukkan pemberian antagonis IL-6 bersama terapi standar menurunkan angka kematian setelah 28 hari dibandingkan hanya dengan terapi standar dan plasebo. Hasil ini juga menunjukkan tosilizumab menurunkan angka kematian secara bermakna, namun pemberian sarilumab belum secara bermakna menurunkan angka kematian.[228]

Studi REMAP-CAP merupakan studi fase III uji klinik acak tersamar ganda untuk menilai efikasi dan keamanan antagonis IL-6 (tosilizumab dan sarilumab) pada pasien COVID-19 derajat berat yang menerima alat bantu organ, melibatkan 353 subjek yang mendapatkan tosilizumab, 48 subjek mendapatkan sarilumab, dan 402 subjek kelompok kontrol. Hasil studi menunjukkan bahwa:

1) rerata lama hari *organ support–free days* untuk kelompok tosilizumab selama 10 hari, kelompok sarilumab selama 11 hari, dan kelompok kontrol selama 0 hari dengan OR=1,64 (95%CI=1,25-2,14) untuk tosilizumab dan 1,76 (95% CI, 1,17-2,91) untuk sarilumab dibandingkan kelompok kontrol; dan
2) uji klinik ini memberikan hasil positif pada subjek COVID-19 derajat kritis yang mendapatkan perawatan di ICU dan mendapatkan pengobatan dengan antagonis IL-6, yaitu adanya perbaikan kondisi klinis, termasuk kematian.[217]

Uji klinik fase III REMAP-CAP lainnya melibatkan 2.274 pasien COVID-19 derajat berat yang menerima alat

bantu organ dengan 972 subjek mendapat tosilizumab, 485 subjek mendapat sarilumab, 378 subjek mendapat anakinra (antagonis IL-1), dan 418 subjek kelompok kontrol. Hasil studi menunjukkan:

1) untuk parameter *organ support-free days, median adjusted* OR kelompok intervensi dibandingkan kelompok kontrol sebesar 1,46 (95%CI=1,13-1.87) untuk kelompok tosilizumab, 1,50 (95%CI=1,13-2,00) untuk kelompok sarilumab, dan 0,99 (95%CI=0,74-1,35) untuk kelompok anakinra; dan
2) untuk parameter *hospital survival, median adjusted* OR kelompok intervensi dibandingkan kelompok kontrol, 1,42 (95%CI=1,05-1,93) untuk kelompok tosilizumab, 1,51 (95%CI 1,06-2,20) untuk kelompok sarilumab, dan 0,97 (95%CI 0,66-1,40) untuk kelompok anakinra.[226]

Uji klinik acak, tersamar ganda, berpembanding plasebo *Sarilumab COVID-19 Global Study Group* yang dilaksanakan di Argentina, Brazil, Chile, Israel, Italia, Jerman, Jepang, Kanada, Perancis, Rusia, Spanyol melibatkan pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit dan menerima oksigen tambahan dengan 84 subjek yang mendapat plasebo, 159 subjek yang mendapat sarilumab 200 mg, dan 173 subjek yang mendapat sarilumab 400 mg memberikan hasil sebagai berikut:

1) Pada hari ke-29, tidak ada perbedaan bermakna pada perbaikan klinis yang dilihat dari 7 skala (skala antara: 1 (meninggal) - 7 (keluar dari rumah sakit)).
2) Pada hari ke-29, tidak ada perbedaan bermakna pada penurunan kematian.[227]

Uji klinik adaptif, fase 2/3 acak, tersamar ganda, berpembanding plasebo melibatkan 1.365 pasien COVID-19 untuk fase 3 juga telah dilakukan dengan disponsori oleh inovator sarilumab. Luaran primer studi ini adalah proporsi pasien dengan ≥1 poin perbaikan klinis dari

baseline pada hari ke-22. Pada awalnya, terdapat 3 *cohort study*, yaitu:

1) *cohort* 1 dengan pemberian plasebo, sarilumab intravena 200 mg, dan sarilumab intravena 400 mg pada pasien COVID-19 kritis yang membutuhkan ventilasi mekanik pada *baseline*;
2) *cohort* 2 dengan pemberian plasebo dan sarilumab intravena 800 mg pada pasien COVID-19 yang membutuhkan ventilasi mekanik pada baseline; dan
3) *cohort* 3 dengan pemberian plasebo dan sarilumab intravena 800 mg pada pasien COVID-19 yang membutuhkan oksigen tambahan akibat hipoksemia.

Namun, berdasarkan hasil analisis *preliminary result*, *cohort* 2 dan 3 dihentikan.

Hasil studi *cohort* 1 (jumlah subjek 298 orang) dengan 28,2% subjeknya mendapatkan kortikosteroid sebagai berikut:

1) proporsi ≥1 poin perbaikan klinis dari *baseline* (hidup dan tidak mendapatkan ventilasi mekanik) pada hari ke-22 sebesar 43,2% pada kelompok sarilumab dan 35,5% pada kelompok plasebo (*risk difference* 7,5%; 95% CI -7,4 sampai 21,3%; p=0,3261) dengan *relative risk improvement* sebesar 21,7%.
2) *Post-hoc analyses pooling* fase 2 dan fase 3, *hazard ratio* untuk kematian sarilumab dibandingkan plasebo sebesar 0,76 (95% CI 0,51 – 1,13) secara keseluruhan dan 0,49 (95% CI 0,25 – 0,94) pada pasien yang mendapatkan kortikosteroid pada baseline.

Data studi tersebut menunjukkan bahwa sarilumab tidak meningkatkan status perbaikan klinis maupun menurunkan kematian pada pasien COVID-19 yang dirawat inap, yang sebagian besar tidak mendapat kortikosteroid.[229]

Berdasarkan data uji klinik yang menunjukkan efikasi dan keamanan dalam penanganan COVID-19, beberapa

negara dan WHO memberikan persetujuan atau rekomendasi penggunaan sarilumab sebagai berikut:

1) WHO merekomendasikan penggunaan antagonis IL-6 (tosilizumab atau sarilumab) dalam kombinasi dengan kortikosteroid untuk pengobatan COVID-19 gejala berat hingga kritis.[63]
2) *National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce* Australia memberikan rekomendasi penggunaan sarilumab sebagai pengobatan COVID-19 untuk derajat berat hingga kritis.[151]
3) MHRA merekomendasikan antagonis IL-6 (tosilizumab atau sarilumab) untuk pasien dewasa yang dirawat inap dengan pneumonia COVID-19. Sarilumab diberikan pada pasien kritis akibat COVID-19 dan membutuhkan ventilasi non-invasif atau ventilasi mekanik invasif yang belum mendapatkan tosilizumab.[230,231]

b. Indikasi

Obat Uji untuk COVID-19

Untuk pengobatan COVID-19 gejala derajat berat hingga kritis.[63,151,] Sarilumab dipertimbangkan untuk pasien COVID-19 dewasa yang dirawat inap jika tosilizumab tidak dapat digunakan atau tidak tersedia. Gunakan kriteria kelayakan yang sama dengan penggunaan tosilizumab. Persyaratan lainnya, antara lain:

1) Pasien sedang atau telah mendapatkan kortikosteroid, seperti deksametason. Syarat ini dikecualikan terhadap pasien yang tidak bisa diberikan kortikosteroid.
2) Rumah sakit tidak memiliki antagonis IL-6 lain, seperti tosilizumab.
3) Tidak ada bukti infeksi bakteri atau virus (selain SARS-CoV-2) yang mungkin diperburuk oleh sarilumab.
4) Membutuhkan suplementasi oksigen dan memiliki tingkat protein C-reaktif ≥75 mg/L.[152]

c. Kontraindikasi

Hipersensitivitas terhadap sarilumab atau bahan tambahan lain.[232]

d. Mekanisme Kerja

Sarilumab berikatan dengan reseptor IL-6, baik yang terlarut maupun yang terikat membran (sIL-6R dan mIL-6R), dan telah terbukti menghambat sinyal yang dikeluarkan oleh IL-6 melalui reseptornya. IL-6 adalah sitokin pro-inflamasi pleiotropik yang diproduksi oleh berbagai jenis sel, termasuk sel T dan B, limfosit, monosit, dan fibroblas. IL-6 telah terbukti terlibat dalam beragam proses fisiologis seperti aktivasi sel T, induksi sekresi imunoglobulin, inisiasi sintesis protein fase akut di hati, dan stimulasi proliferasi dan diferensiasi sel prekursor hematopoietik. IL-6 juga diproduksi oleh sel sinovial dan endotel yang menyebabkan produksi lokal IL-6 pada sendi yang dipengaruhi oleh proses inflamasi seperti *rheumatoid arthritis*.[230,231]

Badai sitokin adalah respons sistem kekebalan tubuh yang berlebihan akibat infeksi, maupun penyebab lain yang ditandai dengan pelepasan sitokin yang tidak terkontrol yang menyebabkan inflamasi sistemik dan kerusakan multi-organ. Beberapa studi yang menganalisis karakteristik klinis pasien COVID-19 secara konsisten menunjukkan penurunan jumlah limfosit yang signifikan pada pasien pneumonia serta peningkatan tajam sebagian besar sitokin, antara lain IL-6. Pada pasien COVID-19, kadar IL-6 meningkat tajam dan berperan dalam induksi diferensiasi limfosit B dan produksi antibodi, serta proliferasi dan diferensiasi limfosit T. Badai sitokin pada COVID-19 dapat meningkatkan permeabilitas vaskular, terjadi pemindahan cairan dan sel darah ke dalam alveolus, yang mengakibatkan ARDS hingga kematian. Dengan demikian, menghambat kerja IL-6 merupakan salah satu

terapi potensial untuk pasien COVID-19 dengan pneumonia berat atau kritis.

Transduksi sinyal sel oleh IL-6 diinisiasi dengan ikatan antara IL-6 dengan reseptornya, IL-6R, yang kemudian membentuk kompleks dengan protein membran sel. Reseptor IL-6 (IL-6R) memiliki dua bentuk, yaitu IL-6R terikat membran (mIL-6R) dan IL-6R terlarut (sIL-6R). Sarilumab merupakan antibodi monoklonal antagonis IL-6 dengan cara berikatan secara spesifik dengan mIL-6R dan sIL-6R.

e. Dosis

Berdasarkan *WHO Therapeutics and COVID-19 Living Guideline*

Pada umumnya, sarilumab diberikan dengan dosis tunggal intravena 400 mg selama 1 jam, sesuai dengan dosis pada uji klinik REMAP-CAP. Dosis kedua diberikan dengan jeda 12 hingga 48 jam setelah dosis pertama. Dosis kedua tersebut diberikan bervariasi pada beberapa uji klinik dengan diskresi dokter jika respon klinik dianggap kurang.[5]

Penggunaan pada populasi khusus

1) Kehamilan
   a) Belum ada data yang memadai untuk mengevaluasi risiko sarilumab terhadap cacat lahir atau keguguran.
   b) Mengingat antibodi monoklonal dapat menembus sawar darah plasenta, sarilumab berpotensi untuk ditransfer dari ibu ke janin. Belum diketahui apakah potensi transfer sarilumab memberikan manfaat atau risiko terhadap perkembangan janin.
   c) Sarilumab hanya dapat digunakan selama kehamilan jika potensi manfaatnya melebihi potensi risiko terhadap ibu dan janinnya.
   d) Berdasarkan studi pada monyet *cynomolgus* yang

diberikan sarilumab intravena dosis 0, 5, 15, atau 50 mg/kg/minggu sejak usia kehamilan 20 minggu, sarilumab tidak embriotoksik atau teratogenik dengan paparan hingga 84 kali dosis maksimal yang direkomendasikan pada manusia (dosis hingga 50 mg/kg/minggu). Sarilumab tidak mempunyai efek pada pertumbuhan dan perkembangan neonatus yang dievaluasi hingga 1 bulan pasca kelahiran.

e) Sarilumab dapat dideteksi pada neonatus hingga 1 bulan pasca kelahiran, yang menunjukkan antibodi ditransfer melalui plasenta.[232]

2) Laktasi

Belum ada data ekskresi sarilumab pada ASI, efek pada bayi yang disusui, atau efeknya terhadap produksi ASI. IgG diketahui dapat disekresikan ke dalam ASI. Kurangnya data klinis selama laktasi, menyebabkan risiko sarilumab pada bayi selama menyusui belum diketahui. Namun, manfaat laktasi pada bayi, kebutuhan klinis ibu terhadap sarilumab, dan potensi efek sampingnya pada bayi atau kondisi penyerta ibu perlu dipertimbangkan.[232]

3) Penggunaan pada anak

Keamanan dan efikasi sarilumab untuk anak belum diteliti.[232]

4) Penggunaan pada usia lanjut

Dari uji klinik fase III sarilumab untuk penyakit RA, 15% di antaranya berusia ≥65 tahun dan 1,6% di antaranya berusia ≥75 tahun. Tidak ada perbedaan efikasi dan keamanan sarilumab yang teramati antara subjek usia lanjut dengan subjek usia lebih muda. Frekuensi infeksi serius antara kelompok sarilumab dengan kelompok plasebo lebih tinggi terjadi pada subjek usia ≥65 tahun dibanding dengan subjek usia <65 tahun, sehingga perlu kehati-hatian penggunaan

sarilumab pada pasien usia lanjut.

5) Gangguan hati
   Efikasi dan keamanan sarilumab pada pasien dengan gangguan hati, termasuk serologi positif virus hepatitis B atau C belum diteliti.
6) Gangguan ginjal
   Efikasi dan keamanan sarilumab pada pasien dengan gangguan ginjal belum diteliti.[232]

f. Peringatan dan Perhatian

1) Infeksi serius
   Sarilumab tidak boleh diberikan selama ada infeksi aktif, termasuk infeksi terlokalisasi. Jika terjadi infeksi yang serius, infeksi oportunistik atau sepsis, hentikan pemberian sarilumab sampai infeksi tersebut dapat diatasi.
2) Pemantauan laboratorium
   Pantau selama 4-8 minggu setelah pemberian sarilumab untuk kondisi neutropenia, trombositopenia, peningkatan enzim hati, dan abnormalitas lemak.
3) Perforasi saluran cerna
   Berikan sarilumab dengan hati-hati pada pasien yang memiliki peningkatan risiko untuk terjadinya perforasi saluran cerna, misalnya sebagai komplikasi dari divertikulitis.
4) Imunosupresan
   Penggunaan sarilumab dapat menyebabkan peningkatan risiko keganasan. Efek sarilumab terhadap perkembangan keganasan belum diketahui dengan pasti.
5) Reaksi hipersensitivitas
   Telah dilaporkan adanya kejadian anafilaksis yang dapat menyebabkan kematian.
6) Penyakit hati aktif dan gangguan hepatik
   Pengobatan menggunakan sarilumab tidak

direkomendasikan untuk dengan penyakit hati aktif atau gangguan hepatik karena menimbulkan peningkatan transaminase.

7) Vaksin hidup

Hindarkan penggunaan bersama sarilumab.[232]

g. Interaksi Obat

Interaksi dengan substrat CYP450

Berbagai penelitian *in-vitro* dan *in-vivo* yang terbatas menunjukkan bahwa sitokin dan modulator sitokin dapat memengaruhi ekspresi dan aktivitas enzim CYP450, sehingga memiliki potensi mengubah profil farmakokinetik obat yang diberikan bersamaan yang merupakan substrat dari enzim ini. Peningkatan kadar IL-6 dapat menurunkan aktivitas CYP450, sehingga meningkatkan kadar obat. Antagonis IL-6 seperti sarilumab dapat mengembalikan aktivitas CYP450.

Penurunan aktivitas CYP450 oleh peningkatan IL-6 dapat menyebabkan peningkatan kadar obat dengan indeks terapi yang sempit, sehingga menjadi lebih toksik, dan penurunan dosis diperlukan. Antagonis IL-6 seperti sarilumab akan mengembalikan aktivitas enzim CYP450, sehingga dosis harus disesuaikan untuk mencapai efek terapi.

Diperlukan kehati-hatian dalam pemberian sarilumab jika bersamaan dengan substrat CYP3A4 yang tidak diharapkan mengalami penurunan kadar dalam darah. Efek sarilumab pada aktivitas enzim CYP450 dapat bertahan selama beberapa minggu setelah penghentian obat.[232]

h. Efek Samping

KTD yang teramati setidaknya pada 3% pasien yang mendapat sarilumab saat uji klinik dengan *Disease-Modifying Antirheumatic Drugs* (DMARD) yaitu neutropenia, peningkatan SGOT dan SGPT, eritema pada bagian yang disuntik, infeksi saluran pernapasan atas,

dan infeksi saluran kemih.[232]

Pada uji klinik lain, KTD yang muncul pada >1% subjek sehingga berhenti berpartisipasi adalah neutropenia.[232] Berdasarkan uji klinik *Sarilumab COVID-19 Global Study Group*[227], KTD yang teramati tercantum dalam Tabel 31.

Tabel 31. KTD pada Uji Klinik Sarilumab Kelompok Plasebo dan Kelompok Intervensi

Jenis KTD	Plasebo (n=84)	Sarilumab 200 mg (n=159)	Sarilumab 400 mg (n=173)
Infeksi serius	10 (12%)	18 (11%)	22 (13%)
Pneumonia	0	1 (1%)	6 (3%)
COVID-19 pneumonia	2 (2%)	11 (7%)	4 (2%)
Bacterial pneumonia	1 (1%)	1 (1%)	3 (2%)
Adverse event of special interest	18 (21%)	53 (33%)	76 (44%)
Peningkatan alanine aminotransferase	16 (19%)	48 (30%)	55 (32%)
Infeksi bakteri atau jamur	3 (4%)	8 (5%)	15 (9%)
Hipersensitivitas Grade ≥2	0	1 (1%)	7 (4%)
Neutropenia grade 4	0	3 (2%)	6 (3%)
Reaksi terkait infus Grade ≥2	0	1 (1%)	6 (3%)

D. IMUNOMODULATOR

1. BARICITINIB

Tablet 1 mg dan 2 mg

Status:

Kelompok A, C

a. Pendahuluan

Baricitinib merupakan penghambat Janus Kinase (JAK). JAK adalah enzim intraseluler yang mengirimkan sinyal dari sitokin untuk memengaruhi proses seluler hematopoiesis dan fungsi sel imun.[233]

Studi efikasi dan keamanan baricitinib untuk pengobatan COVID-19 telah/sedang diteliti dalam beberapa uji klinik di bawah ini:

1) Uji klinik fase III kombinasi baricitinib dan remdesivir

secara acak, tersamar ganda, dan berpembanding plasebo yang dilakukan oleh NIAID pada 1.033 pasien COVID-19 dewasa derajat sedang hingga berat yang dirawat inap menunjukkan bahwa:

a) pasien yang menerima baricitinib memiliki rerata waktu kesembuhan 7 hari (95%CI=6-8) dibandingkan dengan kontrol selama 8 hari (95%CI=7-9), rasio rerata kesembuhan 1,16 (95%CI=1,01-1,33; p=0,035). Pasien yang membutuhkan suplementasi oksigen atau ventilasi mekanik invasif memiliki waktu kesembuhan 10 hari untuk obat uji dan 18 hari untuk kontrol (rasio rerata pemulihan 1,51; 95%CI=1-10).
b) Persentase mortalitas pada hari ke-29 adalah 5,1% (kombinasi obat uji) dan 7,8% (kontrol), HR=0,65; 95%CI=-9,8 hingga -0,3; p=0,03.
c) Efek samping serius pada pasien yang menerima kombinasi obat uji (16%) lebih rendah dibandingkan dengan kontrol (21%) dengan 95%CI=-9,8 hingga 0,3 dan p=0,03. Kombinasi antara baricitinib dan remdesivir lebih baik dibandingkan dengan remdesivir tunggal dalam memperpendek waktu kesembuhan dan mempercepat peningkatan status klinis pasien COVID-19 terutama yang membutuhkan suplementasi oksigen atau ventilasi mekanis invasif.[234]

2) Uji klinik fase III baricitinib secara acak, tersamar ganda, dan berpembanding plasebo pada 1.585 pasien COVID-19 rawat inap yang membutuhkan suplementasi oksigen. Hasil studi menunjukkan bahwa pasien yang mendapat baricitinib 2,7% lebih kecil kemungkinannya membutuhkan ventilasi non invasif atau mekanik ataupun kematian dibandingkan dengan pasien yang hanya menerima perawatan standar (*Odd Ratio*=0,85; 95%CI=0,67-1,08; p=0,18),

namun perbedaan tersebut tidak bermakna secara statistik. Pengobatan dengan baricitinib selain pengobatan standar (79% menerima kortikosteroid dan 19% menerima remdesivir dan beberapa menerima keduanya) menghasilkan penurunan kematian yang bermakna (p=0,0018) sebesar 38% (8,1% baricitinib; 13,3% plasebo; HR=0,56 (95%CI=0,41; 0,77) pada hari ke-28. Dalam kelompok pasien terpisah yang membutuhkan suplementasi oksigen pada *baseline* dan termasuk dalam adendum uji klinik berpembanding plasebo, pada analisis ekstraplorasi menunjukkan bahwa proporsi yang meninggal pada hari ke-28 adalah 39,2% pada kelompok baricitinib dibandingkan dengan 58% pada kelompok plasebo; HR=0,54 (95% CI: 0,31; 0,96).[235,236]

Penurunan angka kematian diamati pada semua subkelompok tingkat keparahan awal pasien yang diobati dengan baricitinib dan paling besar pada pasien ventilasi mekanik non invasif (17,5% baricitinib ditambah perawatan standar vs 29,4% menerima perawatan standar [HR=0,52; 95%CI=0,33-0,88; p=0,0065]). Penurunan mortalitas juga terlihat pada subkelompok pasien yang diobati dengan atau tanpa kortikosteroid pada awal pengobatan.[237,238]

3) Studi *RECOVERY* dengan desain studi acak, berpembanding, terbuka yang melibatkan 8.156 pasien COVID-19 derajat berat yang dirawat inap. Saat randomisasi, sebanyak 95% pasien telah mendapat kortikosteroid seperti deksametason, 23% tosilizumab, dan 20% remdesivir. Hasil studi menunjukkan bahwa penambahan baricitinib pada pengobatan standar menurunkan proporsi mortalitas pada hari ke-28 sebesar 30% dibandingkan pasien yang mendapat perawatan standar saja. Proporsi kasus meninggal pada kelompok baricitinib dan perawatan standar

sebanyak 12% (513/4.148) dibandingkan 14% (546/4.008) pada kelompok perawatan standar (*age-adjusted rate ratio* 0,80; 95%CI 0,77-0,98; p=0,026). Selama studi tidak ada perbedaan yang bermakna pada jumlah infeksi dengan penyebab non-COVID-19, trombosis, atau perdarahan yang bermakna klinis. Pemberian baricitinib berhubungan dengan penurunan bermakna pada *new onset* aritmia jantung (2,3% vs 3,1%, p=0,017). Terdapat 13 KTD serius terkait baricitinib, yaitu infeksi serius non-COVID-19 (5 kasus), perforasi saluran pencernaan (2 kasus), dan emboli paru (2 kasus).[239,240]

Berdasarkan data uji klinik yang menunjukkan efikasi dan keamanan dalam penanganan COVID-19, beberapa negara memberikan persetujuan atau rekomendasi untuk penggunaan baricitinib sebagai berikut:

1) US-FDA menerbitkan persetujuan izin edar baricitinib untuk pengobatan pasien COVID-19 dewasa yang dirawat inap dan membutuhkan suplementasi oksigen, ventilasi mekanik non-invasif atau invasif, atau ECMO.[235] Sementara itu, US-FDA juga menerbitkan EUA untuk penggunaan pada pasien COVID-19 anak (≥2 tahun) yang dirawat inap dan membutuhkan suplementasi oksigen, ventilasi mekanik non-invasif atau invasif, atau ECMO.[233]
2) *National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce,* Australia, mengeluarkan rekomendasi bersyarat penggunaan baricitinib untuk pasien COVID-19 dewasa yang dirawat inap dan membutuhkan suplementasi oksigen.[151]
3) MHLW Jepang menyetujui penggunaan baricitinib tablet 2 mg dan 4 mg untuk pneumonia yang diakibatkan oleh infeksi SARS-CoV-2 (COVID-19), serta terbatas pada pasien yang membutuhkan suplementasi oksigen.[241]

4) Berdasarkan *WHO Therapeutics and COVID-19: Living Guideline* edisi kesepuluh, baricitinib termasuk dalam kategori rekomendasi kuat (*strong recommendation*) sebagai alternatif penghambat reseptor interleukin-6 (IL-6) yang dikombinasikan dengan kortikosteroid untuk pasien COVID-19 derajat berat-kritis.[5] Penjelasan lebih lanjut terkait rekomendasi baricitinib dapat dilihat di Bab II.
5) EMA masih dalam proses reviu baricitinib untuk digunakan pada pasien COVID-19.[242]

b. Indikasi

Indikasi sesuai Persetujuan Izin Edar US-FDA

Untuk pengobatan pasien COVID-19 dewasa yang dirawat inap dan membutuhkan suplementasi oksigen, ventilasi mekanik non-invasif atau invasif, atau ECMO.[235]

Indikasi sesuai EUA oleh US-FDA

Untuk pengobatan pasien COVID-19 pasien COVID-19 anak usia ≥2 tahun yang dirawat inap dan membutuhkan suplementasi oksigen, ventilasi mekanik non-invasif atau invasif, atau ECMO.[233]

Manajemen Klinis Tata Laksana COVID-19 di Fasyankes

Terapi tambahan yang diberikan pada pasien COVID-19 rawat inap berusia ≥2 tahun yang membutuhkan terapi oksigen suportif atau ventilasi mekanik atau ECMO.[8]

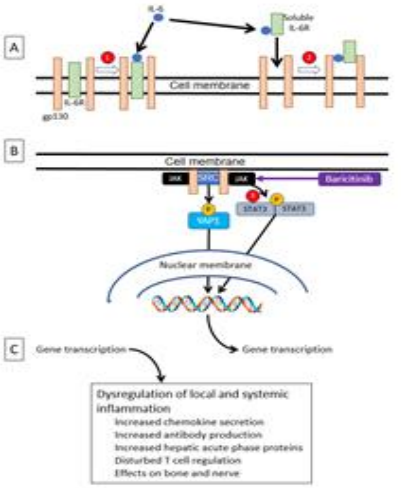
c. Kontraindikasi

Belum ada kontraindikasi terhadap baricitinib yang diketahui.[233,235]

d. Mekanisme Kerja

Baricitinib merupakan molekul kecil penghambat JAK. Sel akan berinteraksi dengan sitokin melalui reseptor pada permukaan sel. Ketika sitokin berikatan dengan reseptor, sinyal akan ditransmisikan ke bagian dalam sel melalui jalur yang mencakup JAK dan *Signal Transducers and Activators of Transcription* (STAT). Salah satu jalur STAT adalah STAT3 yang dapat memperkuat sinyal IL-6

dan menyebabkan hiperinflamasi. Baricitinib menghambat JAK1 dan JAK2, dan menghambat efek IL-6 pada jalur STAT3. Baricitinib juga dapat menghambat endositosis virus SARS-CoV-2 melalui interaksi tidak langsung dengan reseptor ACE-2 di permukaan sel (Gambar 3).[233,235]



Gambar 3. Mekanisme Kerja Baricitinib*
*Adopsi dari https://www.cebm.net/covid-19/baricitinib/

e. Dosis

Dosis rekomendasi untuk pasien COVID-19

Dosis baricitinib untuk dewasa 4 mg sekali sehari dengan atau tanpa makanan selama 14 hari atau sampai keluar dari rumah sakit, mana yang lebih dulu.[235]

Modifikasi dosis disebabkan infeksi sitopenia dan gangguan ginjal pada pasien COVID-19

1) Pantau pasien dengan tanda dan gejala infeksi baru selama pengobatan baricitinib. Risiko dan manfaat pengobatan baricitinib pada pasien COVID-19 dengan infeksi lainnya harus dipertimbangkan.

2) Baricinitib tidak direkomendasikan digunakan pada pasien dialisis, *end-stage renal disease* (ESRD) atau gangguan ginjal akut (eGFR<15 mL/min/1.73m^2).
3) Modifikasi dosis pada pasien COVID-19 dengan sitopenia dan gangguan ginjal dijelaskan pada Tabel 32.[235]

Tabel 32. Modifikasi dosis baricitinib pada pasien COVID-19 dengan sitopenia dan gangguan ginjal[235]

ANALIT LABORATORIUM	**NILAI LABORATORIUM**	**REKOMENDASI**
Absolute Lymphocyte Count (ALC)	≥200 cells/µL	pertahankan dosis
	<200 cells/µL	Pertimbangkan untuk dihentikan hingga nilai ALC ≥200 sel/µL
Absolute Neutrophil Count (ANC)	≥500 cells/µL	pertahankan dosis
	<500 cells/µL	Pertimbangkan untuk dihentikan hingga nilai ALC ≥500 sel/µL
eGFR	60 hingga 90 mL/min/1,73 m^2	4 mg 1xsehari
	30 hingga <60 mL/min/1,73 m^2	2 mg 1xsehari
	15 hingga <30 mL/min/1,73 m^2	1 mg 1xsehari
	<15 mL/min/1,73 m^2	Tidak direkomendasikan

Modifikasi dosis yang disebabkan interaksi obat

Rekomendasi dosis baricitinib pada pasien COVID-19 yang meminum penghambat kuat *organic anion transporter* (OAT3), seperti probenesid, dijelaskan pada tabel 33.[235]

Tabel 33. Modifikasi dosis baricitinib pada pasien COVID-19 ketika diberikan bersamaan dengan penghambat kuat OAT3

Pengobatan bersamaan	Rekomendasi
Penghambat OAT3 (contoh probenesid)	• dosis awal baricitinib 4 mg 1x/hari, turun menjadi 2 mg 1x/hari • dosis awal baricitinib 2 mg 1x/hari, turun menjadi 1 mg 1x/hari • dosis awal baricitinib 1mg 1x/hari, pertimbangkan stop probenecid

Dosis sesuai EUA oleh US-FDA

Ketentuan pasien

1) Evaluasi *baseline* eGFR, enzim hati, dan hitung darah lengkap untuk menentukan kesesuaian pengobatan dan dosis. Pasien dengan nilai laboratorium yang abnormal *(baseline* dan *post-baseline*) harus dipantau ketat. (lihat Tabel 32).
2) Baricitinib tidak direkomendasikan untuk:
   a) Pasien dialisis, dengan *end-stage renal disease* (eGFR<15 mL/menit/1,73 m^2) atau cedera ginjal akut.
   b) Pasien dengan tuberkulosis aktif[235]

Pasien anak

Data dosis baricitinib pada anak masih terbatas berdasarkan hasil uji klinik yang sedang berlangsung untuk indikasi lain. Berdasarkan informasi yang tersedia, penggunaan baricitinib untuk pasien COVID-19 sebagai berikut:

1) Rekomendasi dosis untuk pasien anak usia ≥9 tahun adalah 4 mg 1x sehari selama 14 hari dari total pengobatan atau sampai keluar dari rumah sakit, mana yang lebih dulu.
2) Rekomendasi dosis untuk pasien anak usia 2 tahun hingga di bawah 9 tahun adalah 2 mg 1x sehari selama 14 hari dari total pengobatan atau sampai keluar dari

rumah sakit, mana yang lebih dulu.

3) Baricitinib tidak disetujui penggunaannya pada pasien anak usia <2 tahun.
4) Penyesuaian dosis pada pasien dengan gangguan hati dan ginjal direkomendasikan.[235]

Kehamilan

Baricitinib dapat digunakan selama kehamilan hanya jika manfaat lebih besar dari risiko bagi ibu dan janin. Belum ada informasi mengenai risiko obat pada cacat lahir atau keguguran.[235]

Gangguan ginjal

Data penggunaan baricitinib pada pasien dengan gangguan ginjal berat masih terbatas. Penyesuaian dosis pada pasien dengan gangguan ginjal mengacu pada Tabel 32.[235]

Gangguan hati

Belum ada data baricitinib pada pasien dengan gangguan hati berat. Baricitinib hanya boleh digunakan pada pasien dengan gangguan hati berat jika manfaatnya lebih besar dari risiko. Hentikan sementara penggunaan baricitinib jika kadar ALT dan AST meningkat dan diduga terjadi *Drug Induced Liver Disease* (DILI), hingga diagnosis DILI disingkirkan.[235]

Rute pemberian

Baricitinib tablet oral sekali sehari dengan atau tanpa makanan.

Alternatif pemberian untuk pasien yang tidak dapat menelan tablet, dapat dipertimbangkan alternatif cara pemberian sebagai berikut:

1) Dispersi oral
2) *Gastrostomi tube (G tube)*
3) *Nasogastric tube (NG tube)*

Tablet yang telah dihancurkan/digerus stabil dalam air sampai 4 jam.[235]

f. Peringatan dan Perhatian

1) Infeksi serius dapat terjadi pada pasien yang menerima baricitinib
2) Hindari penggunaan baricitinib pada pasien dengan tuberkulosis aktif.
3) Perlu dipertimbangkan apakah rasio manfaat lebih besar dari risiko pada pasien dengan infeksi serius selain COVID-19, infeksi kronis, atau berulang.
4) Pada studi baricitinib, terdapat laporan terjadinya reaktivasi virus termasuk reaktivasi virus herpes. Pada kondisi ini, pemberian baricitinib harus dihentikan sementara hingga reaktivasi sembuh.
5) Profilaksis untuk VTE direkomendasikan pada pasien rawat inap dengan COVID-19, kecuali jika merupakan kontraindikasi. Jika gambaran klinis trombosis vena dalam/emboli paru terjadi, pasien harus dievaluasi segera dan diberikan pengobatan yang tepat.
6) Terdapat informasi terbatas pada penggunaan baricitinib pada pasien COVID-19 dengan nilai laboratorium berikut:
   a) ANC <1.000 sel/mm^3
   b) ALC <200 sel/mm^3
   c) Hemoglobin <8 g/dL

   Pantau ketika merawat pasien dengan nilai laboratorium yang abnormal sebelum dan sesudah pemberian. Lihat Tabel 32 untuk penyesuaian dosis pasien dengan hasil laboratorium ginjal, darah dan hati yang abnormal.
7) Hindari penggunaan vaksin hidup bersama baricitinib.
8) Jika hipersensitifitas terjadi, baricitinib harus dihentikan, lakukan evaluasi penyebab reaksi yang terjadi.[235]

g. Interaksi Obat

Paparan baricitinib meningkat ketika diberikan bersamaan dengan penghambat kuat OAT3 (Lihat bagian e modifikasi dosis baricitinib yang disebabkan interaksi

obat).[235]

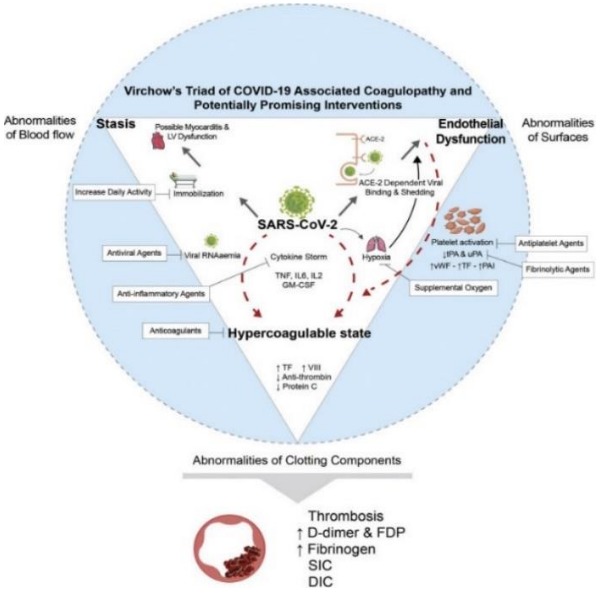
h. Efek Samping

Efek samping (≥ 1%) selama penggunaan baricitinib pada pasien COVID-19 antara lain peningkatan enzim hati, trombositosis, peningkatan *creatine phosphokinase*, trombosis vena dalam (*Deep Vein Thrombosis*/DVT), emboli paru, dan infeksi saluran kencing.[235]

E. ANTIKOAGULAN

Infeksi COVID-19 dikaitkan dengan inflamasi dan keadaan protrombotik dengan peningkatan fibrin, produk degradasi fibrin, fibrinogen, dan D-dimer.[3,244] Dalam beberapa penelitian, peningkatan penanda tersebut dikaitkan dengan perburukan hasil klinis.[3,245] Trombosis mikrovaskular dan makrovaskular, khususnya vena (*Venous Thrombotic Events*/VTE), merupakan manifestasi umum yang ditemukan pada pasien COVID-19, terutama pasien yang dirawat inap dengan derajat berat hingga kritis.[246,247] Hasil telaah sistemik dan meta analisis menunjukkan insiden VTE pada pasien COVID-19 yang dirawat inap diperkirakan sebesar 17%, selain itu laju insiden pada pasien yang dirawat di ICU sebesar 4 kali lipat dibandingkan non-ICU.[247]

Mekanisme disfungsi koagulasi pada pasien COVID-19 belum diketahui dengan pasti, SARS-CoV-2 tidak memiliki aktivitas prokoagulan intrinsik. Beberapa hipotesis telah disusun untuk memahami patofisiologi terjadinya protrombosis pada pasien COVID-19, salah satunya adalah *Virchow's Triad*, yaitu studi terhadap efek infeksi SARS-CoV-2 terhadap gangguan pada komponen pembekuan darah (hiperkoagulopati), aliran darah (stasis) dan permukaan sel (disfungsi endotelial) sebagaimana dijelaskan pada Gambar 4.[244,247]



Gambar 4. *Virchow' s Triad and COVID-19 Associated Coagulopathy*[247]

Pada pedoman CHEST[248] dan ISTH[78], terdapat rekomendasi pemilihan antikoagulan berdasarkan fase VTE. Pada fase akut, direkomendasikan untuk menggunakan antikoagulan parenteral yang bekerja cepat, seperti UFH, LMWH atau fondaparinuks. Penggunaan LMWH dan fondaparinuks lebih diutamakan karena memiliki risiko perdarahan yang lebih rendah dibandingkan UFH. *Direct acting oral anticoagulant* (DOAC), seperti rivaroksaban, juga direkomendasikan untuk penggunaan jangka panjang di atas 10 hari. Penggunaan antikoagulan dapat menurunkan VTE hingga 95%, namun risiko perdarahan akibat obat tersebut harus diperhatikan.[244,248]

Terdapat dua studi (RAPID dan HEP-COVID) yang membandingkan antikoagulan dosis profilaksis dan dosis terapi, yaitu:

1) Studi RAPID dilakukan pada pasien dengan peningkatan

D-dimer dan hipoksemia. Hasil studi menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna (OR 0,69; 95%CI: 0,43-1,10) antara antikoagulan (UFH atau LMWH) dosis terapi (jumlah subjek 228 orang) dan dosis profilaksis (jumlah subjek 237 orang) pada luaran primer, yaitu gabungan insiden perawatan ICU, pemakaian ventilasi non-invasif atau mekanik, atau kematian pada hari ke-28.

2) Studi HEP-COVID dilakukan terhadap pasien dengan nilai D-dimer 4 kali lebih tinggi dari nilai normal dan memerlukan terapi oksigen atau dengan skor koagulopati yang diinduksi oleh sepsis ≥4. Hasil studi menunjukkan gabungan insiden VTE, tromboemboli, dan kematian karena berbagai penyebab dalam 32 hari setelah randomisasi lebih sedikit (RR 0,68; 95%CI: 0,49-0,96) pada kelompok LMHW dosis terapi (jumlah subjek 129 orang) dibandingkan dosis profilaksis (jumlah subjek 124 orang).[3]

Berdasarkan hasil studi tersebut, panel ahli di Amerika Serikat merekomendasikan pemberian antikoagulan dosis terapi pada pasien dengan nilai D-dimer yang lebih tinggi dari nilai normal dan memerlukan terapi oksigen laju alir rendah, serta tidak memiliki risiko perdarahan.[3]

Pemberian antikoagulan profilaksis pada pasien COVID-19 derajat ringan dengan komorbid dan memerlukan rawat inap harus didasarkan pada penilaian dokter dengan mempertimbangkan faktor risiko trombosis pada pasien tersebut. Pada pasien COVID-19 derajat sedang hingga berat yang dirawat inap, direkomendasikan untuk diberikan antikoagulan profilaksis jika tidak terdapat kontraindikasi, misalnya perdarahan aktif atau trombositopenia berat.[151] Penilaian risiko perdarahan dapat menggunakan skor IMPROVE pada Tabel 8 di Bab III.

Khusus untuk pasien COVID-19 anak yang dirawat inap, antikoagulan profilaksis tidak rutin diberikan, namun kemungkinan terjadinya trombosis harus dimonitor,

termasuk evaluasi adanya riwayat risiko trombosis. Pada populasi ini, antikoagulan tidak diberikan pada trombositopenia (trombosit <50.000/µL), hipofibrinogenemia (fibrinogen <100 mg/dL), perdarahan aktif, pemberian asam asetilsalisilat >5 mg/kg/hari, dan ada rencana riwayat bedah atau operasi.[8]

Jika tidak terdapat kontraindikasi absolut atau riwayat pada pasien COVID-19 derajat sedang hingga berat yang dirawat inap (misalnya perdarahan aktif, riwayat alergi heparin atau *Heparin-induced Thrombocytopenia* (HIT), riwayat perdarahan sebelumnya, jumlah trombosit >25.000/mm^3, gangguan hati berat), pemberian antikoagulan profilaksis berupa LMWH atau UFH dapat dipertimbangkan. Dosis profilaksis *intermediate* LMWH juga dapat dipertimbangkan pada pasien dengan derajat kritis.[8] Informasi lebih lanjut terkait dosis dapat dilihat pada monografi heparin dan enoksaparin. Profilaksis dengan fondaparinuks dosis standar juga dapat dipertimbangkan pada pasien COVID-19 yang dirawat inap, namun pada pasien derajat kritis tidak menjadi pilihan utama karena pada kondisi pasien yang tidak stabil sering didapatkan gangguan ginjal.[8]

Penggunaan tromboprofilaksis pada pasien COVID-19 setelah dirawat inap masih menjadi perdebatan para ahli. Keputusan pemberian antikoagulan untuk profilaksis pasca rawat inap harus dilakukan secara individual. Pasien dengan gejala sedang hingga berat dapat diberikan antikoagulan profilaksis, seperti golongan DOAC, berdasarkan pertimbangan dokter terhadap risiko terjadinya VTE, termasuk penurunan mobilitas, perdarahan dan kelayakan pasien. Berikut adalah kriteria yang dapat digunakan untuk penetapan pemberian antikoagulan profilaksis[3,78,244,]:

1. nilai IMPROVE VTE yang dimodifikasi (MIV) ≥4 (lihat Tabel 34);
2. MIV ≥2 dengan nilai D-Dimer >2 kali batas atas rentang

normal;
3. usia ≥75 tahun;
4. usia >60 tahun dengan nilai D-Dimer >2 kali batas atas rentang normal; atau
5. usia 40-60 tahun dengan nilai D-Dimer >2 kali batas atas rentang normal dan ada riwayat VTE atau keganasan.

Tabel 34. IMPROVE VTE yang dimodifikasi (MIV)[24]

Faktor Risiko	Poin
Riwayat VTE	3
Trombofilia	2
Sedang mengalami paralisis atau paresis tungkai bawah	2
Riwayat kanker	2
Dirawat di ICU/CCU	1
Imobilisasi ⩾1 hari	1
Usia ⩾60 tahun	1

CCU: Critical Care Unit; ICU: Intensive care unit; IMPROVE: International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism; VTE: Venous Thrombotic Events

Pemberian antikoagulan di Indonesia harus mempertimbangkan kondisi klinis dan ketersediaan obat.[8]

1. HEPARIN

Cairan injeksi 5.000 IU/mL (Heparin Sodium)

Status:

Kelompok B, C

a. Pendahuluan

Heparin adalah antikoagulan golongan glikosaminoglikan yang sangat penting untuk pencegahan dan penanganan trombosis vena dan embolisme paru, trombosis arterial pada infark miokard akut, pencegahan trombosis ulang setelah trombolisis, dan pencegahan trombosis pada sirkuit ekstrakorporeal dan hemodialisis.[249]

Pada uji klinik RCT *multiplatform* (*Antithrombotic Therapy to Ameliorate Complications of COVID-19* [ATTACC], ACTIV-4a, dan REMAP-CAP), dilakukan

penelitian terhadap efikasi heparin dibandingkan terapi standar tromboprofilaksis pada 2 kelompok, yaitu:

1) pasien COVID-19 yang dirawat inap dan tidak dalam kondisi kritis, yaitu pasien yang tidak membutuhkan alat bantu organ saat *enrollment*[245], dan
2) pasien COVID-19 derajat kritis, yaitu pasien yang membutuhkan alat bantu organ saat *enrollment*.[246]

Pada kelompok 1, studi dihentikan ketika kriteria untuk penetapan superioritas dosis terapi antikoagulan dicapai. Berdasarkan data dari 2.219 pasien COVID-19 non-kritis yang dianalisis, pemberian heparin dapat meningkatkan probabilitas *survival* hingga keluar dari rumah sakit dengan penurunan penggunaan alat bantu organ kardiovaskular atau pernapasan dibandingkan terapi tromboprofilaksis standar.[245]

Pada kelompok 2, studi dihentikan ketika kriteria kegagalan yang ditentukan sebelumnya telah memenuhi pada penggunaan antikoagulan dosis terapetik. Analisis dilakukan terhadap data dari 1.098 pasien COVID-19 dengan derajat kritis dan menunjukkan bahwa pemberian heparin tidak meningkatkan probabilitas pasien dapat dipulangkan dari rawat inap atau peningkatan jumlah hari tanpa alat bantu organ kardiovaskular atau pernapasan dibandingkan pasien yang diberikan terapi tromboprofilaksis standar.[246]

Hingga saat ini belum ada persetujuan yang diberikan untuk heparin dalam pengobatan pasien COVID-19, namun beberapa negara telah merekomendasikan penggunaan heparin pada pasien COVID-19, antara lain:

1) Pedoman NIH menyatakan bahwa pada pasien COVID-19 derajat kritis rawat inap diutamakan menggunakan LMWH atau UFH daripada antikoagulan oral karena kedua jenis heparin tersebut memiliki waktu paruh yang lebih pendek, dapat diberikan secara intravena atau subkutan dan memiliki interaksi obat yang lebih

sedikit. Untuk pasien COVID-19 yang tidak dirawat di rumah sakit, antikoagulan dan terapi antiplatelet tidak boleh digunakan untuk pencegahan VTE atau trombosis arteri kecuali pasien memiliki indikasi lain untuk terapi atau berpartisipasi dalam uji klinis.[3]

2) TGA mengeluarkan *conditional recommendation* untuk penggunaan LMWH sebagai profilaksis VTE pada pasien COVID-19 derajat sedang, berat atau kritis atau untuk indikasi lain, kecuali jika terdapat kontraindikasi, misalnya perdarahan mayor.[151]
3) *National Institute for Health and Care Excellence*, Inggris, merekomendasikan LMWH dosis standar untuk profilaksis VTE diberikan sesegera mungkin, dan dalam 14 jam setelah rawat inap pada pasien COVID-19 remaja dan dewasa yang membutuhkan oksigen aliran rendah atau aliran tinggi, ventilasi tekanan positif secara terus menerus, ventilasi non-invasif atau ventilasi mekanik invasif, dan yang tidak memiliki peningkatan risiko perdarahan. Pengobatan harus dilanjutkan selama minimal 7 hari, termasuk setelah pulang rawat inap.[152]
4) Di Jepang, heparin (10.000 unit/hari) direkomendasikan untuk pasien COVID-19 derajat sedang tingkat II dan berat dengan kondisi obesitas, imobilitas, atau D-dimer melebihi 3-4 kali batas normal (*off label*).[153]

b. Indikasi

<u>Sebagai Obat Terdaftar</u>

1) Pencegahan dan pengobatan VTE dan embolisme pulmonal.
2) Pengobatan embolisme arterial.
3) Pencegahan terjadinya penggumpalan darah pada pembedahan arteri dan jantung, trombosis serebral.

4) Antikoagulan pada transfusi darah. *Extrocorporeal circulation*, prosedur dialisis, dan untuk tujuan laboratorium.[250]

Berdasarkan Manajemen Klinis Tata Laksana COVID-19 di Fasyankes

Dapat dipertimbangkan untuk tromboprofilaksis pada:

1) Pasien COVID-19 dewasa dan anak derajat sedang atau berat dirawat inap.
2) Pasien COVID-19 derajat kritis dirawat di ICU atau *post*-ICU sesuai kriteria sebagai berikut:
   1) Kriteria inklusi
      i. Pasien terkonfirmasi, suspek, atau *probable* COVID-19 yang membutuhkan perawatan ICU dan/atau setelah dipindahkan dari ICU.
      ii. Trombosit >25.000/mm^3.
   2) Kriteria eksklusi
      i. Jumlah tombosit <25.000/mm^3 atau memiliki manifestasi perdarahan.
      ii. Pasien bedah saraf atau memiliki perdarahan aktif.[8]

c. Kontraindikasi

Perdarahan aktif, riwayat alergi heparin atau HIT, riwayat perdarahan sebelumnya, jumlah trombosit <25.000/mm^3, gangguan hati berat, hemofilia, endokarditis bakterial, ulkus peptikum, hipertensi, *jaundice*, ancaman keguguran (*threatened abortion*), dan bedah mayor pada otak, sumsum tulang belakang dan mata.[8,250]

d. Mekanisme Kerja

Heparin menghambat pembekuan darah melalui mekanisme instrinsik maupun ekstrinsik dengan cara berikut:

Antitrombin III (kofaktor heparin) membentuk kompleks dengan beberapa faktor koagulasi yang diaktivasi, yakni trombin (faktor IIa), faktor IXa, Xa, Xla,

dan XIIa, sehingga menghambat kerja faktor-faktor tersebut. Hambatan faktor Xa menyebabkan hambatan pembentukan trombin (faktor IIa) dari protrombin, sedangkan hambatan trombin menghambat perubahan fibrinogen menjadi fibrin (faktor Ia) monomer yang tidak stabil. Heparin juga menghambat faktor XIIIa yang menstabilkan fibrin tersebut. Heparin tidak memiliki aktivitas fibrinolitik.[250]

e. Dosis

Berdasarkan Manajemen Klinis Tata Laksana COVID-19 di Fasyankes

Berdasarkan *Anti Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis 9th Ed: ACCP Guidelines*, Hheparin diberikan untuk indikasi VTE secara infus kontinu atau injeksi subkutan sebagai berikut:

1) Pemberian injeksi subkutan
   a) Dosis rendah: 5.000 IU tiap 12 jam.
   b) Dosis sedang: 12.500 IU atau 15.000 IU tiap 12 jam.
2) Pemberian infus kontinu
   a) Dosis awal 80 IU/kg BB dengan bolus dilanjutkan dengan 18 IU/kg BB secara infus; atau
   b) Dosis awal 5.000 IU dilanjutkan dengan infus kontinu 32.000 IU per hari.[8,251]

f. Peringatan dan Perhatian

1) Injeksi heparin sodium tidak dapat diberikan secara intramuskular.
2) Pemberian injeksi kepada pasien yang hipersensitif terhadap heparin harus didasari kondisi mengancam jiwa yang jelas.
3) Hati-hati pemberian obat ini pada pasien usia lanjut dan wanita hamil.
4) Hati-hati pemberian obat ini pada pasien setelah operasi.

5) Penggunaan obat ini harus hati-hati pada pasien yang mengalami *ulcerative lesions*, menstruasi dan penyakit hati dengan kerusakan hemostasis.
6) Bila pada pengujian koagulasi darah menunjukkan hasil yang terlalu lama atau terjadi hemoragik, maka penggunaan harus segera dihentikan.
7) Trombositopenia pernah dilaporkan terjadi pada pasien yang menerima heparin. Oleh sebab itu, pemeriksaan trombosit dan hemoglobin harus diperiksa secara berkala pada pasien yang mendapat antikoagulan heparin.[250]

g. Interaksi Obat

1) Heparin sodium dapat memperpanjang waktu protrombin. Bila heparin sodium diberikan dengan dikumarol atau warfarin sodium, minimal 5 jam setelah pemberian terakhir secara intravena atau 24 jam setelah pemberian terakhir secara subkutan sebelum darah diambil bila diinginkan waktu protrombin yang baik.
2) Obat seperti asam salisilat, dekstran, fenilbutazon, ibuprofen, indometasin, dipiridamol, hidroksiklorokuin, dan obat lain yang berhubungan dengan reaksi agregasi platelet, dapat menyebabkan terjadinya perdarahan.
3) Digitalis, tetrasiklin, nikotin, atau histamin dapat menetralkan secara parsial efek antikoagulan dari heparin sodium.[250]

h. Efek Samping

1) Terkait perdarahan: perdarahan dan trombositopenia.
2) Tidak terkait perdarahan: iritasi lokal, hipersensitivitas, osteoporosis, peningkatan SGOT, dan SGPT.[250]

2. ENOKSAPARIN

Injeksi 2.000 anti-Xa IU/0,2 mL (20 mg), 4.000 anti-Xa IU/0,4 mL (40 mg), 6.000 anti-Xa IU/0,6 mL (60 mg) (subkutan)

Status:

Kelompok B, C

a. Pendahuluan

Enoksaparin merupakan LMWH yang memiliki aktivitas antitrombotik dan antikoagulan.[252] Di Belanda, insidens kumulatif komplikasi trombotik pada pasien pneumonia COVID-19 (jumlah subjek 184 orang) yang dirawat di ICU dan mendapat dosis standar tromboprofilaksis sebesar 31%. Pada studi tersebut, embolisme pulmonal merupakan komplikasi trombotik yang paling sering terjadi (81% pasien). Selain itu, dilaporkan sebanyak 27% pasien mengalami VTE dan 3,7% pasien mengalami trombotik arteri. Peneliti kemudian merekomendasikan pemberian profilaksis trombosis pada semua pasien COVID-19 yang dirawat di ICU, serta menyarankan dosis profilaksis yang lebih tinggi walaupun tanpa adanya bukti melalui studi acak berpembanding.[253]

Enoksaparin diduga memiliki peran dalam memodulasi badai sitokin yang terjadi selama evolusi infeksi SARS-CoV-2. Perkembangan badai sitokin pada akhirnya mengarah pada nekrosis sel epitel, peningkatan permeabilitas sel vaskular, serta imunitas seluler dan humoral yang abnormal, sehingga mengakibatkan cedera paru akut, sindrom ARDS, dan kematian.[249]

LMWH berpotensi meredakan peradangan pada pasien COVID-19. Suatu studi retrospektif yang dilakukan menunjukkan bahwa penggunaan LMWH dikaitkan dengan persentase limfosit yang lebih tinggi dan tingkat IL-6 yang lebih rendah secara bermakna dan menunjukkan peran LMWH dalam memodulasi respons inflamasi.[254]

Pada uji klinik fase II dengan desain acak dan terbuka (HESACOVID), pasien COVID-19 yang memerlukan ventilasi mekanik diberikan enoksaparin (n=10) atau tromboprofilaksis antikoagulan standar (n=10). Rasio ra antara oksigen arterial dan *inspired oxygen* (PaO2/FiO2) terhadap waktu meningkat secara bermakna pada kelompok uji (163 saat *baseline*, 209 pada hari ke-7, dan 261 pada hari ke-14). Perbaikan tidak teramati pada kelompok kontrol (184 saat *baseline*, 168 pada hari ke-7, dan 195 pada hari ke-14). Pasien di kelompok uji memiliki rasio antara lepas dari ventilator mekanik dan jumlah hari tanpa ventilator yang lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol. Sebagai kesimpulan, enoksaparin dapat memperbaiki pertukaran gas dan menurunkan kebutuhan akan ventilasi mekanik pada pasien COVID-19 derajat berat.[255]

b. Indikasi

Sebagai Obat Terdaftar

1) Profilaksis gangguan tromboembolik vena terutama pada pasien bedah berisiko sedang sampai tinggi; dan
2) mencegah trombosis pada sirkulasi ekstrakorporal selama hemodialisa.[252]

Berdasarkan Manajemen Klinis Tata Laksana COVID-19 di Fasyankes

Dapat dipertimbangkan untuk tromboprofilaksis pada:

1) Pasien COVID-19 derajat ringan yang dirawat inap karena indikasi klinis lain (memiliki penyakit komorbid/koinsidens/kondisi yang harus diawasi), pemberian antikoagulan profilaksis berdasarkan pada penilaian faktor risiko trombosis oleh dokter yang merawat.
2) Pasien COVID-19 dewasa dan anak derajat sedang hingga kritis yang dirawat inap.
3) Pasien COVID-19 dewasa derajat kritis yang dirawat di ICU atau *post*-ICU.

4) Pasien COVID-19 anak tanpa gejala dengan kondisi komorbiditas atas indikasi dan pertimbangan khusus, serta derajat sedang-kritis dan dengan MISC atas indikasi.[8]

c. Kontraindikasi

1) Hipersensitivitas terhadap enoksaparin, heparin, atau turunan heparin, termasuk LMWH lainnya.
2) Riwayat trombositopenia dengan enoksaparin atau heparin lainnya, baik disebabkan oleh UFH atau LMWH.
3) Riwayat HIT dalam 100 hari terakhir atau adanya sirkulasi antibodi.
4) Gangguan hemoragik atau kecenderungan perdarahan dengan gangguan hemostasis (pengecualian untuk kontraindikasi ini dapat berupa koagulasi intravaskular diseminata, apabila tidak berkaitan dengan terapi heparin).
5) Perdarahan aktif.
6) Endokarditis akut.
7) Gagal ginjal berat (CrCl <30 ml/menit), kecuali dialisis dengan kasus khusus. Dalam kasus ini, gunakan UFH.
8) Enoksaparin tidak direkomendasikan untuk gagal ginjal derajat ringan sampai sedang dengan CrCl >30 dan <60 ml/menit.
9) Struk hemoragik.
10) Hipertensi arterial yang tidak terkontrol.
11) Jumlah trombosit <25.000/mm^3.
12) Gangguan hati berat.[8,252]

d. Mekanisme Kerja

Enoksaparin adalah LMWH yang memiliki aktivitas antitrombotik sebagai antikoagulan. Aktivitas antikoagulan ini terutama menghambat faktor Xa, disertai hambatan yang lebih rendah pada faktor IIa.[252]

e. Dosis

Berdasarkan Manajemen Klinis Tata Laksana COVID-19 di Fasyankes

1) Pasien COVID-19 derajat sedang-berat yang dirawat inap

   Dewasa : 1 x 0,4 cc subkutan dosis standar

   Anak : Lihat Tabel 6 Dosis Obat Potensial yang dapat digunakan untuk Pasien COVID-19 Anak pada BAB III

2) Pasien COVID-19 dewasa dengan gejala kritis
   a) Dosis intermediate: 2 x 0,4 cc, *low-intensity heparin infusion*.
   b) Dosis penggunaan antikoagulan pada pasien kritis sebagaimana dengan heparin.[8]

Berdasarkan CHEST *Guideline and Expert Panel*

Pemberian dosis standar antikoagulan direkomendasikan sebagai tromboprofilaksis pada pasien COVID-19 kritis dibandingkan dengan dosis intermediet.[256]

f. Perhatian dan Peringatan

1) Resiko perdarahan serius

   Usia lanjut, kondisi gagal ginjal, BB<40 kg, pengobatan >10 hari, dan ketidakpatuhan dengan rekomendasi terapetik dapat meningkatkan risiko perdarahan.

2) Risiko HIT

   Pasien yang menggunakan LMWH (dosis kuratif atau pencegahan) dapat mengalami komplikasi tromboemboli, seperti eksaserbasi trombosis, flebitis, emboli paru, iskemia akut pada tungkai bawah, atau bahkan infraksi miokard atau stroke iskemik maka HIT harus dicurigai dan segera lakukan penghitungan platelet.

3) Anastesi spinal/epidural

   Seperti antikoagulan lain, spinal hematoma setelah pemberian enoksaparin selama anestesi

spinal/epidural, yang mengakibatkan kelumpuhan jangka panjang atau permanen jarang dilaporkan. Risiko kejadian langka ini dapat meningkat dengan penggunaan kateter epidural dalam jangka lama.

4) Penggunaan pada anak
   Belum ada data yang relevan. Penggunaan LMWH tidak direkomendasikan pada anak.
5) Penggunaan pada kehamilan
   Pada uji klinik terhadap ibu hamil dengan *mechanical prosthetic heart valves* yang menerima 100 anti-Xa IU/kg berat badan enoksaparin 2 kali sehari untuk mengurangi risiko tromboembolik, terjadi trombosis pada 2 dari 8 wanita yang menyebabkan obstruksi pada katup jantung yang menyebabkan akibat fatal untuk ibu dan bayi.[252]
6) Instruksi Khusus
   a) Perdarahan
      Sama seperti antikoagulan lainnya, risiko perdarahan dapat terjadi dan harus diteliti dan mendapatkan pengobatan yang sesuai.
   b) Fungsi ginjal
      Sebelum pengobatan dengan LMWH, harus dilakukan evaluasi fungsi ginjal. Pada pasien dengan usia >75 tahun, dapat dilakukan dengan menentukan klirens kreatinin (*Creatinine clearance*/ClCr) dengan menggunakan formula Cockcroft-Gault dan berat badan. Pengukuran pada pasien laki-laki=(140-[usia])x[berat]/(72 x serum kreatinin) dengan usia dalam tahun, berat dalam kg, dan serum kreatinin dalam mg/100 mL.[257] Jika pasien wanita, hasil perhitungan harus dikalikan dengan 0,85.[252,257] Jika serum kreatinin dalam mg/mL, maka nilainya perlu dikalikan dengan 8,8.[28] Pada pasien yang didiagnosis dengan kerusakan ginjal berat (*creatinine clearance* sekitar

30 mL/menit) penggunaan LMWH sebagai pengobatan tidak disarankan.[252]

c) Pasien obesitas

Kondisi obesitas BMI>30 kg/m^2) memiliki risiko tinggi terjadi tromboemboli. Dosis pencegahan pada pasien obesitas, keamanan, dan manfaatnya belum dapat ditentukan dan belum ada perhitungan untuk penyesuaian dosis. Pada pasien tersebut tanda dan gejala tromboemboli harus diobservasi secara hati-hati.[252]

g. Efek Samping

Berdasarkan hasil uji klinik, perdarahan merupakan reaksi yang paling sering terjadi. Komplikasi perdarahan dikatakan serius pada beberapa kasus di bawah ini:

1) Jika perdarahan disebabkan oleh situasi klinis yang signifikan.
2) Jika disertai dengan penurunan hemoglobin ≥2 gr/dL atau transfusi lebih dari 2 unit produk darah.
3) Perdarahan retropenial dan intrakranial selalu dikategorikan perdarahan besar.

Perdarahan dapat terjadi pada faktor risiko berikut ini:

1) lesi organik yang mudah berdarah;
2) prosedur invasif atau penggunaan secara terus menerus pengobatan yang menyebabkan hemostasis;
3) trombositopenia dan trombositosis;
4) alergi (anafilaksis atau reaksi anafilaksis, termasuk syok); dan
5) sakit kepala.[252]

h. Interaksi Obat

Hati-hati pada penggunaan bersamaan dengan asam asetil salisilat, anti inflamasi non steroid, dekstran, atau tiklodipin karena dapat meningkatkan risiko perdarahan.[252]

3. RIVAROKSABAN

Tablet salut selaput 10 mg, 15 mg dan 20 mg

Status:

Kelompok B, C

a. Pendahuluan

Rivaroksaban adalah penghambat selektif faktor Xa yang telah banyak diteliti untuk pengobatan kardiovaskular dan terbukti dapat menurunkan kejadian trombosis vena dan arterial. Rivaroksaban dapat menurunkan risiko VTE pada pasien dengan kondisi kritis yang memiliki peningkatan risiko trombosis dan risiko rendah perdarahan, termasuk pada kondisi pneumonia dan sepsis, serta dapat diberikan saat rawat inap hingga setelah keluar dari rawat inap. Pasien COVID-19 yang dirawat jalan dapat memiliki kondisi serupa, sehingga dapat dipertimbangkan untuk diberi rivaroksaban sebagai tromboprofilaksis, namun kebutuhan dan manfaat klinis antikoagulan pada tahap awal COVID-19 saat ini belum diketahui secara pasti.[258]

Pedoman CHEST menyarankan penggunaan rivaroksaban untuk pasien COVID-19 apabila tidak ada interaksi obat. Pada pasien COVID-19 dan VTE berulang, meskipun menggunakan antikoagulan oral seperti apiksaban, dabigatran, rivaroksaban atau edoksaban (dan kepatuhan dalam minum obat terdokumentasi), atau terapi antagonis vitamin K (warfarin dalam rentang terapetik), CHEST menyarankan untuk mengganti pengobatan dengan LMWH (enoksaparin subkutan) yang disesuaikan dengan berat badan.[256]

Studi MICHELLE dengan desain acak, berpembanding, *open label (with blinded adjudication),* dan multi senter pada pasien setelah dipulangkan dari rawat inap karena COVID-19 dengan peningkatan risiko tromboemboli vena [IMPROVE VTE] skor ≥4 atau 2-3 dengan D-dimer >500 ng/mL). Hasil studi menunjukkan bahwa pada pasien

COVID-19 pasca rawat inap, tromboprofilaksis dengan rivaroksaban 10 mg/hari selama 35 hari (jumlah subjek 160 orang) meningkatkan luaran klinis dan mengurangi kejadian trombotik secara bermakna (RR 0,33, 95% CI: 0,12-0,90) dibandingkan dengan tanpa antikoagulan (jumlah subjek 160 orang). Penggunaan rivaroksaban dosis profilaksis jangka panjang harus dipertimbangkan saat pasien COVID-19 selesai rawat inap sebagai strategi untuk meningkatkan luaran klinis pada pasien COVID-19 dengan klirens kreatinin lebih dari 30 mL/menit yang dirawat di rumah sakit dengan skor IMPROVE VTE 2-3 plus peningkatan level D-dimer atau skor IMPROVE VTE 4 atau lebih.[259]

Studi PREVENT-HD adalah uji klinik fase III dengan desain RCT, berpembanding plasebo dan terapi standar untuk mengevaluasi efikasi dan keamanan dosis profilaksis rivaroksaban pada pasien COVID-19 yang bergejala dan dirawat jalan dengan setidaknya satu tambahan faktor risiko trombosis. Saat ini, studi tersebut masih berjalan dan hasilnya belum dipublikasikan.[258,260]

Studi lain yang telah dipublikasikan adalah uji klinik RCT fase IV di Brazil pada pasien COVID-19 yang dirawat inap (ACTION Study). Studi tersebut membandingkan pemberian antikoagulan terapetik (rivaroksaban/enoksaparin/UFH) dengan antikoagulan profilaksis (enoksaparin/UFH) dengan luaran primer analisis hirarki waktu hingga kematian, durasi rawat inap, atau durasi penggunaan suplementasi oksigen. Hasil studi menunjukkan pada pasien COVID-19 yang dirawat inap dengan peningkatan konsentrasi D-dimer, antikoagulan terapetik (rivaroksaban atau enoksaparin yang dilanjutkan dengan rivaroksaban hingga 30 hari) tidak menunjukkan perbaikan klinis dan meningkatkan perdarahan dibandingkan antikoagulan profilaksis. Oleh karena itu, penggunaan rivaroksaban dan DOAC lainnya

harus dihindari pada pasien tersebut jika tidak ada indikasi diperlukannya antikoagulan oral.[261]

Untuk pasien dengan risiko tinggi mengalami VTE tertentu tanpa COVID-19, profilaksis pasca rawat inap telah terbukti bermanfaat dan US-FDA menyetujui penggunaan rivaroksaban 10 mg setiap hari selama 31 hingga 39 hari. Keputusan untuk memberikan profilaksis VTE pada pasien COVID-19 setelah rawat inap harus mempertimbangkan faktor risiko di masing-masing pasien, termasuk VTE, berkurangnya mobilitas, dan risiko perdarahan.[3,260]

b. Indikasi

Sebagai Obat Terdaftar

1) Pencegahan VTE pada pasien dewasa yang menjalani operasi elektif penggantian pinggul atau lutut.
2) Menurunkan risiko *stroke* dan embolisme pada pasien fibrilasi atrial nonvalvular dengan:
   a) riwayat *stroke* atau *Transient Ischaemic Attack* (TIA)
   b) skor $CHADS_2$ ≥2.[262]
3) Pengobatan *Deep Vein Thrombosis* (DVT) yang durasinya berdasarkan penyakit penyerta.
4) Pengobatan pada pasien dengan embolisme pulmonal yang kondisi hemodinamisnya stabil melalui konfirmasi menggunakan pencitraan CT spiral.

Berdasarkan Manajemen Klinis Tata Laksana COVID-19 di Fasyankes

Mengacu pada *Guidelines* CHEST 2020, DOAC atau rivaroksaban dapat dipertimbangkan pada pasien COVID-19 yang mengalami komplikasi tromboemboli vena (trombosis vena dalam atau emboli paru) dengan kondisi klinis yang stabil dan tidak mendapatkan terapi atau obat yang potensial berinteraksi dengan rivaroksaban, atau pada pasien pasca perawatan COVID-19 yang masih memerlukan terapi antikoagulan lebih lanjut.[8,263]

c. Kontraindikasi

1) Hipersensitivitas terhadap rivaroksaban atau zat tambahan.
2) Perdarahan aktif yang bermakna secara klinis.
3) Lesi atau kondisi dengan risiko perdarahan besar, seperti ulkus gastrointestinal, keganasan neoplasma dengan risiko tinggi perdarahan, cedera otak atau tulang belakang, riwayat bedah (otak, tulang belakang atau mata), perdarahan intrakranial, diketahui atau diduga mengalami varises esofageal, malformasi arteriovenous, aneurisme vaskular, atau kelainan vaskular intraspinal atau intraserebral utama.
4) Pengobatan bersamaan dengan antikoagulan lain, misalnya UFH, LMWH (enoksaparin, dalteparin, dll), derivatif heparin (fondaparinuks, dll), antikoagulan oral (warfarin, apiksaban, dabigatran, dll), kecuali sedang dalam masa peralihan terapi ke/dari rivaroksaban atau jika UFH diberikan pada dosis yang diperlukan untuk memelihara kateter vena dan arteri pusat paten *(patent central venous or arterial catheter*).
5) Penyakit hati yang berhubungan dengan koagulopati dan risiko perdarahan yang relevan secara klinis, termasuk pasien sirosis dengan *Child Pugh* B dan C.
6) Kehamilan dan menyusui.[262]

d. Mekanisme Kerja

Rivaroksaban adalah penghambat langsung yang sangat selektif terhadap faktor Xa dengan bioavailabilitas oral. Penghambatan faktor Xa mengganggu jalur intrinsik dan ekstrinsik pada kaskade koagulasi darah, sehingga menghambat pembentukan trombin dari protrombin. Rivaroksaban tidak menghambat trombin (faktor IIa) dan tidak ada efek pada platelet.[262]

e. Dosis

Belum ada uji klinik yang menilai efikasi dan keamanan rivaroksaban untuk tromboprofilaksis pada pasien

COVID-19 selama rawat inap.

Berdasarkan Manajemen Klinis Tata Laksana COVID-19 di Fasyankes

Dosis untuk pasien COVID-19 anak: dosis tunggal 0,8-1,2 mg/kg/hari dengan maksimal penggunaan 20 mg.[8]

Berdasarkan *approved label* untuk indikasi yang terdaftar

1) Gangguan Ginjal
   a. Berdasarkan data klinis yang terbatas untuk pasien dengan gangguan ginjal berat (*clearance* kreatinin 15-29 ml/menit), konsentrasi plasma rivaroksaban meningkat secara bermakna sehingga penggunaan pada penderita gangguan ginjal dengan hati-hati. Penggunaan tidak direkomendasikan pada pasien dengan *creatinine clearance* <15 ml/menit. Informasi penyesuaian dosis di bawah ini menggunakan kriteria rentang *creatinine clearance* untuk gangguan ginjal ringan: 50-80 ml/menit); sedang: 30-49 ml/menit; berat: 15-29 ml/menit.
   b. Untuk pencegahan VTE, tidak perlu penyesuaian dosis pada pasien gangguan ginjal ringan atau sedang.
   c. Untuk mengurangi risiko *stroke* dan emboli sistemik, tidak perlu penyesuaian dosis pada gangguan ginjal ringan. Pada gangguan ginjal sedang atau berat, dosis yang dianjurkan adalah 15 mg 1x sehari.
   d. Untuk pengobatan DVT atau embolisme pulmonal, tidak perlu penyesuaian dosis pada gangguan ginjal ringan. Pada gangguan ginjal sedang atau berat, direkomendasikan dosis 15 mg 2x sehari selama 3 minggu pertama dan dilanjutkan 15 mg 1x sehari berdasarkan pemodelan farmakokinetik. Setelah menyelesaikan pengobatan 6-12 bulan, tidak diperlukan penyesuaian dosis ketika pengurangan dosis menjadi 10 mg 1x sehari.

2) Populasi usia lanjut, jenis kelamin dan berat badan
   Tidak ada penyesuaian dosis
3) Populasi anak
   Efikasi dan keamanan pada usia 0-18 tahun belum diketahui. Mengingat tidak ada data yang tersedia, rivaroksaban tidak dianjurkan untuk anak usia <18 tahun.
4) Pasien yang sedang menjalani kardioversi
   Pemberian rivaroksaban dapat dimulai atau dilanjutkan pada pasien yang mungkin memerlukan kardioversi.[262]

f. Perhatian dan Peringatan

1) Peningkatan resiko kejadian trombotik setelah penghentian dini

   Penghentian dini antikoagulan oral tanpa adanya antikoagulan alternatif yang memadai dapat meningkatkan risiko kejadian trombotik. Jika rivaroksaban dihentikan karena alasan selain patologis perdarahan atau penyelesaian terapi, perlu dipertimbangkan penggunaan antikoagulan lainnya.
2) Risiko perdarahan

   Seperti pada antikoagulan lainnya, pasien yang memakai rivaroksaban harus diamati dengan cermat untuk tanda-tanda perdarahan. Hati-hati dalam penggunaannya pada kondisi dengan peningkatan risiko perdarahan. Pemberian obat harus dihentikan jika terjadi perdarahan hebat.
3) Gangguan ginjal
   a) Pada pasien dengan gangguan ginjal berat, kadar plasma rivaroksaban dapat meningkat bermakna (rerata 1,6 kali) yang dapat menyebabkan peningkatan risiko perdarahan, sehingga harus digunakan dengan hati-hati. Penggunaan obat ini tidak dianjurkan pada pasien dengan creatinine clearance <15 ml/menit.

b) Flukonazol (antimikotik azol), penghambat CYP3A4 moderat, memiliki efek yang lebih kecil pada paparan rivaroksaban dan dapat diberikan bersama.
c) Rivaroksaban harus digunakan dengan hati-hati pada pasien dengan gangguan ginjal sedang yang secara bersamaan menggunakan obat lain yang dapat meningkatkan konsentrasi plasma rivaroksaban.
d) Rivaroksaban harus digunakan dengan hati-hati pada pasien dengan gangguan ginjal yang secara bersamaan menggunakan inhibitor kuat CYP3A4.

4) Gangguan hati

Pada pasien sirosis dengan gangguan hati sedang (diklasifikasikan sebagai *Child Pugh* B), kadar plasma rivaroksaban mungkin meningkat secara signifikan yang dapat menyebabkan peningkatan risiko perdarahan. Rivaroksaban dikontraindikasikan pada pasien dengan penyakit hati yang berhubungan dengan koagulopati dan risiko perdarahan yang relevan secara klinis. Rivaroksaban dapat digunakan dengan hati-hati pada pasien sirosis gangguan hati sedang (*Child Pugh* B), jika tidak terkait dengan koagulopati.

5) Faktor risiko perdarahan lainnya

Seperti antitrombotik lainnya, rivaroksaban tidak dianjurkan pada pasien dengan peningkatan risiko perdarahan, seperti:

a) kelainan perdarahan kongenital atau didapat;
b) hipertensi arteri berat yang tidak terkontrol;
c) penyakit ulkus gastrointestinal aktif*;*
d) ulkus gastrointestinal yang baru terjadi*;*
e) retinopati vaskular*;*
f) perdarahan intrakranial atau intraserebral yang baru terjadi*;*
g) kelainan pembuluh darah intraspinal atau

intraserebral;

h) operasi otak, tulang belakang atau oftalmologis yang baru terjadi;

i) bronkiektasis atau riwayat perdarahan paru.

Untuk pasien dengan risiko ulkus gastrointestinal, pengobatan profilaksis yang tepat dapat dipertimbangkan. Tidak perlu pemantauan parameter koagulasi selama penggunaan rivaroksaban. Namun, jika secara klinis diindikasikan, rivaroksaban dapat diukur dengan uji anti-faktor Xa kuantitatif yang terkalibrasi.

6) Penggunaan pada populasi lanjut usia dapat meningkatkan risiko perdarahan.

7) Reaksi serius pada kulit, termasuk sindrom *Stevens-Johnson*/nekrosis epidermal toksik pernah dilaporkan terjadi setelah penggunaan rivaroksaban. Rivaroksaban harus dihentikan jika teramati ruam kulit berat atau gejala hipersensitivitas yang muncul bersamaan dengan lesi mukosa.[262]

g. Interaksi Obat

1) Penghambat CYP3A4 dan P-gp

Penggunaan rivaroksaban tidak dianjurkan pada pasien yang menerima pengobatan sistemik bersamaan dengan azol-antimikotik (seperti ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol dan posakonazol) atau protease inhibitor HIV (misalnya ritonavir). Zat aktif ini adalah penghambat kuat CYP3A4 dan P-gp sehingga dapat meningkatkan konsentrasi plasma rivaroksaban (rerata 2,6x lipat) yang menyebabkan peningkatan risiko perdarahan.

2) NSAID/penghambat agregasi platelet

Penggunaan bersamaan dengan obat yang dapat memengaruhi hemostasis, seperti NSAID, asam asetilsalisilat, dan penghambat agregasi platelet harus dengan hati-hati karena obat tersebut cenderung

meningkatkan risiko perdarahan.

3) *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors* (SSRIs)/ *Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors* (SNRIs)

   Penggunaan bersamaan dengan SSRIs/SNRIs dapat meningkatkan risiko perdarahan.

4) Penginduksi CYP3A4

   Penggunaan bersamaan dengan penginduksi CYP3A4 kuat, seperti rifampisin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital atau *St. John's Wort* dapat menurunkan konsentrasi plasma rivaroksaban. Penginduksi CYP3A4 yang kuat harus diberikan secara hati-hati.[262]

h. Efek Samping

Efek samping rivaroksaban dapat dilihat pada Tabel 35. Frekuensi didefinisikan sebagai umum (≥1/100, <1/10), tidak umum (≥1/1.000, <1/100), dan jarang (≥1/10.000, <1/1.000).[262]

Tabel 35. Efek Samping Rivaroksaban

Umum	Tidak umum	Jarang
1. Anemia 2. Pusing 3. Sakit kepala 4. Pingsan 5. Hemoragik mata (termasuk hemoragik konjungtiva) 6. Takikardi 7. Hipotensi 8. Hematoma 9. Epistaksis 10. Hemoragik gastronintestinal (termasuk *gingival bleeding*, hemoragi rektal)	1. Trombositemia (termasuk peningkatan jumlah platelet) 2. Reaksi alergi 3. Alergi dermatitis 4. Hemoragi intrakarnial dan serebral 5. Hemoptisis 6. Mulut kering 7. Fungsi hati abnormal 8. Urtikaria 9. Hemoragi kulit dan subkutan 10. Hemartrosis	1. *Jaundice* 2. Hemoragi otot 3. Peningkatan bilirubin terkonjugasi (dengan atau tanpa peningkatan ALT)

Umum	Tidak umum	Jarang
11. Nyeri ekstremitas 12. Perdarahan saluran kencing (termasuk hematuria, menoragia) 13. Demam 14. Edema perifer 15. Letih 16. Astenia 17. Peningkatan transaminase 18. Perdarahan pasca operasi (termasuk anemia, perdarahan luka) 19. Bingung	11. Gangguan fungsi ginjal (termasuk peningkatan kreatinin darah) 12. Peningkatan urea darah 13. Malaise 14. Edema lokal 15. Peningkatan bilirubin 16. Peningkatan fosfatase alkali 17. Peningkatan amilase 18. Peningkatan GGT *19. Wound secretion*	

4. FONDAPARINUKS
Injeksi 2,5 mg/0,5 mL; 7,5 mg/0,6 mL
Status:
Kelompok B, C

a. Pendahuluan

Fondaparinuks adalah penghambat tidak langsung faktor koagulasi Xa dan memiliki efektivitas yang tinggi dalam mencegah VTE. Tidak seperti penghambat Xa oral, fondaparinuks tidak menginterferensi efek obat antivirus, sehingga dapat menjadi pilihan dalam pencegahan risiko komplikasi trombotik pada pasien risiko tinggi.[264]

Studi terkait penggunaan fondaparinuks untuk penanganan risiko trombotik pada pasien COVID-19 yang sudah dipublikasi adalah studi retrospektif atau obervasional. Berikut adalah hasil dari beberapa studi tersebut:

1) Studi retrospektif pada 308 pasien yang menerima dosis tromboprofilaksis standar (4.000 unit/hari enoksaparin dibandingkan dengan 2,5 mg/hari

fondaparinuks, yang secara umum diturunkan menjadi 2.000 unit/hari dan 1,5 mg/hari pada pasien dengan gagal ginjal berat) menunjukkan bahwa durasi pengobatan di antara kedua kelompok sebanding (16,9±8,3 vs 17,2±6,6 hari). Jumlah pasien yang mengalami perburukan dan harus dirawat di ICU hampis sebanding (6 vs 4 pasien), begitu juga dengan jumlah pasien yang meninggal (8 vs 7 pasien). Proporsi gejala klinis dan kejadian VTE atau trombosis arterial yang terkonfirmasi pada kedua kelompok tersebut juga serupa (3,1% vs 2,7%). Sebaliknya, tingkat komplikasi perdarahan yang relevan secara klinis meningkat secara bermakna pada pasien yang menerima fondaparinuks (7/148; 4,7%) dibandingkan enoksaparin (1/160; 0,6%). Tidak ada perdarahan yang fatal, namun penggunaan tromboprofilaksis dihentikan pada semua kasus.[264]

2) Pada studi retrospektif terhadap 100 pasien COVID-19 yang dirawat inap, median *follow up* selama 28 hari (*interquartile range* [IQR]=12–45 hari) tidak berbeda bermakna secara statistik terhadap kejadian VTE, perdarahan mayor dan non-mayor, ARDS, dan tingkat mortalitas saat rawat inap antara kelompok yang diberikan enoksaparin 4.000 unit/hari (atau 6.000 unit/hari untuk pasien yang dianggap berisiko tinggi VTE) dan fondaparinuks 2,5 mg/hari. Hasil tersebut menunjukkan bahwa penggunaan fondaparinuks aman dan efektif untuk diberikan pada pasien COVID-19 yang dirawat inap.[265]
3) Pada studi restrospektif pada 120 pasien COVID-19 yang dirawat inap menunjukkan bahwa pada median *follow up* 32 hari (IQR 14–51 hari), tidak ada perbedaan bermakna terhadap kejadian VTE dan kejadian perdarahan antara pasien yang diberikan fondaparinuks (2,5 mg/hari) dan enoksaparin (4.000

atau 6.000 unit/hari). Studi ini menunjukkan keamanan dan efikasi penggunaan fondaparinuks dalam pencegahan VTE pada pasien COVID-19 yang dirawat inap.[266]

4) Studi observasional terhadap 85 pasien COVID-19 yang dirawat inap menunjukkan bahwa sekalipun telah diberikan obat tromboprofilaksis (enokasaparin 40 mg/hari atau fondaparinuks 2,5 mg/hari), VTE terjadi pada 12 pasien yang dirawat di ruang perawatan (27,3%) dan 31 pasien yang dirawat di ICU (75,6%) dengan rasio perbandingan 9,3 (95% CI; 3,5-24,5; p<0,001). DVT *multiple site* terjadi pada 55,6% pasien (95% CI; 39,6-70,5). Peningkatan D-dimer secara signifikan berkorelasi dengan VTE (p=0,001) dan kematian (p=0,015). Hal tersebut menunjukkan bahwa pasien COVID-19 yang dirawat inap memiliki frekuensi VTE yang tinggi sekalipun telah diberikan tromboprofilaksis.[267]

Beberapa uji klinik RCT untuk mengevaluasi efikasi dan keamanan fondaparinuks sebagai tromboprofilaksis pada pasien COVID-19 masih berjalan dan hasilnya belum dipublikasikan.[268,269] Meskipun datanya masih terbatas, penggunaan fondaparinuks telah mendapatkan rekomendasi dari CHEST dan *American Society of Hematology* sebagai berikut:

1) LMWH atau fondaparinuks dapat digunakan untuk tromboprofilaksis atau pengobatan pada pasien COVID-19 rawat inap dengan DVT atau emboli paru yang stabil secara hemodinamik. LMWH atau fondaparinuks lebih direkomendasikan dibandingkan dengan UFH atau DOAC.[256,270]
2) Seluruh pasien dengan COVID-19 harus menerima tromboprofilaksis farmakologis dengan LMWH atau fondaparinuks (dibandingkan dengan UFH untuk mengurangi kontak), kecuali terdapat peningkatan

risiko perdarahan. Jika terdapat riwayat HIT, fondaparinuks lebih direkomendasikan. Sementara itu, jika penggunaan antikoagulan dikontraindikasikan atau tidak tersedia, direkomendasikan menggunakan tromboprofilaksis mekanis (misalnya *pneumatic compression devices*). Pada pasien COVID-19 kondisi serius, tidak dianjurkan pemberikan antikoagulan empiris (misalnya dalam keadaan VTE belum terkonfirmasi).[8,271]

b. Indikasi

Sebagai obat terdaftar

1) Pencegahan VTE pada pasien yang menjalani bedah ortopedi mayor pada tungkai bawah, seperti:
   a) Patah tulang pinggul, termasuk untuk perpanjangan profilaksis;
   b) bedah penggantian lutut;
   c) bedah penggantian pinggul.
2) Pencegahan VTE pada pasien yang menjalani bedah perut yang berisiko mengalami komplikasi tromboemboli.
3) Pencegahan VTE pada pasien yang berisiko mengalami komplikasi tromboemboli karena keterbatasan mobilitas selama penyakit akut.
4) Pengobatan DVT.
5) Pengobatan emboli pulmonal akut.
6) Pengobatan angina tidak stabil atau infark miokard dengan elevasi segmen non-ST (UA/NSTEMI) pada pasien yang tidak diindikasikan terapi invasif (Intervensi Koroner Perkutan) mendesak (<120 menit).
7) Terapi tambahan infark miokard dengan elevasi segmen ST (STEMI) pada pasien yang diberikan trombolitik atau yang awalnya tidak menerima terapi reperfusi lainnya.[272]

Berdasarkan Manajamen Klinis Tata Laksana COVID-19 di Fasyankes

Fondaparinuks diberikan sebagai tromboprofilaksis pada pasien COVID-19 yang dirawat inap, tapi tidak disarankan untuk derajat kritis karena pada kondisi pasien yang tidak stabil sering terjadi gangguan ginjal.[8]

c. Kontraindikasi

Hipersensitif terhadap obat atau zat tambahan, perdarahan aktif yang bermakna secara klinis, endokarditis bakterial akut, gangguan ginjal berat.[8,272]

d. Mekanisme Kerja

Fondaparinuks adalah inhibitor sintetis dan selektif dari faktor X teraktivasi (Xa). Aktivitas antitrombotik fondaparinuks adalah hasil dari penghambatan selektif Faktor Xa yang dimediasi oleh antitrombin III (ATIII). Melalui ikatan secara selektif pada ATIII, fondaparinuks mempotensiasi (sekitar 300 kali) netralisasi bawaan Faktor Xa oleh ATIII. Netralisasi Faktor Xa mengganggu kaskade pembekuan darah dan menghambat pembentukan trombin dan perkembangan trombus. Fondaparinuks tidak menonaktifkan trombin (*activated* Faktor II), serta tidak diketahui efeknya pada fungsi platelet.[272]

e. Dosis

Berdasarkan Manajemen Klinis Tata Laksana COVID-19 di Fasyankes

Dosis standar tromboprofilaksis: 1x2,5 mg.[8]

f. Peringatan dan Perhatian

1) Fondaparinuks tidak boleh diberikan secara intramuskular.
2) Perdarahan
   a) Hati-hati penggunaan pada kondisi dengan peningkatan risiko perdarahan, misalnya kelainan perdarahan kongenital, penyakit gastrointestinal ulseratif aktif, perdarahan intrakranial.

b) Pencegahan dan pengobatan VTE

Tidak boleh diberikan bersama dengan obat lain yang meningkatkan risiko perdarahan, kecuali antagonis vitamin K untuk pengobatan VTE. Jika pemberian bersamaan penting, direkomendasikan pemantauan secara ketat.

c) Usia lanjut

Hati-hati penggunaan pada usia lanjut terkait dengan peningkatan risiko perdarahan. Secara umum terjadi penurunan fungsi ginjal seiring usia, pada pasien usia lanjut menunjukkan penurunan eliminasi dan peningkatan paparan fondaparinuks.

d) Berat badan rendah

Pasien dengan berat badan <50 kg meningkatkan risiko perdarahan. Eliminasi fondaparinuks menurun seiring dengan penurunan berat badan.

e) Gangguan ginjal

Clearance plasma fondaparinuks menurun seiring dengan keparahan gangguan ginjal dan berkaitan dengan peningkatan risiko perdarahan. Pasien dengan gangguan ginjal, terutama pada pasien dengan *creatinine clearance* <30 mL/menit, berisiko peningkatan perdarahan mayor dan VTE.

i. Pencegahan VTE

Obat ini tidak boleh diberikan pada pasien dengan *creatinine clearance* <20 ml/menit.

ii. Pengobatan VTE

Obat ini tidak boleh diberikan pada pasien dengan *creatinine clearance* <30 ml/menit.

f) Gangguan hati berat

Pada pasien dengan peningkatan waktu protrombin, penggunaan fondaparinuks harus dipertimbangkan dengan hati-hati mengingat peningkatan risiko perdarahan yang disebabkan

oleh defisiensi faktor koagulasi pada pasien dengan gangguan hati berat.

g) HIT

Fondaparinuks tidak mengikat faktor 4 trombosit dan tidak bereaksi silang dengan serum dari pasien dengan HIT tipe II. Obat ini harus digunakan dengan hati-hati pada pasien dengan riwayat HIT. Efikasi dan keamanan fondaparinuks pada HIT tipe II belum diketahui. Sampai saat ini, belum diketahui hubungan kausal antara pengobatan dengan fondaparinuks dan terjadinya HIT.

h) Alergi Lateks

Pelindung jarum pada *pre-filled syringe* mengandung *dry natural latex rubber* yang berpotensi menyebabkan reaksi alergi pada pasien yang sensitif terhadap lateks.

i) Kehamilan

Keterbatasan data klinis yang tersedia untuk penggunaan pada kehamilan, obat ini tidak boleh diberikan pada wanita hamil kecuali jika pertimbangan manfaat lebih besar dari risiko.

j) Laktasi

Ekskresi pada ASI belum diketahui.[272]

g. Interaksi Obat

1) Data *in-vitro* menunjukkan fondaparinuks tidak secara nyata menghambat CYP450 (CYPlAZ, CYPZA6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2El atau CYP3A4) sehingga kemungkinan secara *in-vivo* fondaparinuks tidak berinteraksi dengan produk obat lain yang menghambat metabolisme yang dimediasi oleh CYP.
2) Karena fondaparinuks tidak berikatan secara signifikan dengan protein plasma selain ATIII, kemungkinan tidak ada interaksi dengan produk obat lain melalui perpindahan ikatan protein.
3) Pada uji klinik terhadap fondaparinuks, penggunaan

bersamaan dengan warfarin, asam asetilsalisilat, piroksikam, dan digoksin tidak secara bermakna memengaruhi farmakokinetik atau farmakodinamik fondaparinuks. Selain itu, fondaparinuks tidak memengaruhi aktivitas warfarin, maupun waktu perdarahan pada pengobatan dengan asam asetilsalisilat atau piroksikam, maupun farmakokinetik atau farmakodinamik digoksin pada kondisi tunak.[272]

h. Efek Samping

1) Gangguan sistem darah dan limfatik
   Anemia, perdarahan (berbagai tempat termasuk kasus langka intrakranial/intraserebral), perdarahan retroperitoneal, purpura, trombositopenia, trombositemia, platelet abnormal, gangguan koagulasi.
2) Gangguan sistem imun
   Reaksi alergi termasuk angioedema yang sangat jarang dilaporkan, reaksi anafilaktoid/anafilaksis.
3) Gangguan metabolisme dan nutrisi
   Hipokalemia.
4) Gangguan sistem saraf
   Ansietas, kebingungan, pusing, mengantuk, vertigo.
5) Gangguan umum dan kondisi di tempat penyuntikan
   Bengkak, reaksi di tempat suntikan, nyeri dada, nyeri kaki, kelelahan, kemerahan, pingsan.[272]

F. ANTIBIOTIK

Belum ada cukup bukti kemanfaatan penggunaan antibiotik pada masa pandemi untuk pasien terinfeksi SARS-CoV-2.

Penggunaan antibiotik pada pasien COVID-19 dengan derajat keparahan tanpa gejala, gejala ringan, sedang dan berat atau kritis tidak diperlukan, baik untuk tujuan pengobatan maupun pencegahan. Dalam hal ini, peresepan antibiotik harus dihindari kecuali jika ada gejala klinis atau

parameter laboratorium yang mengkonfirmasi ada infeksi bakteri. Pada pasien COVID-19 derajat ringan dan sedang, jarang sekali yang disertai dengan ko-infeksi bakteri. Oleh sebab itu, tidak dianjurkan pemberian antibiotik pada awal terapi untuk kelompok ini. Pada pasien COVID-19 gejala berat atau kritis, dianjurkan untuk pemberian antibiotik pada kondisi sepsis hanya bila ada indikasi kuat terjadi ko-infeksi bateri. Pemilihan antibiotik harus berdasarkan pola kuman dan pola resistansi kuman di rumah sakit setempat sambil menunggu hasil biakan. Selain itu, pemilihan antibiotik juga disesuaikan dengan terapi empiris pneumonia komunitas atau dapat disesuaikan dengan kondisi klinis, fokus infeksi dan faktor risiko yang ada pada pasien. Pemeriksaan kultur darah sebaiknya dikerjakan dan pemeriksaan kultur sputum (dengan kehati-hatian khusus) patut dipertimbangkan.[8,273,274]

Penggunaan antibiotik dalam skema empiris tidak dapat diterapkan selama masa pandemi karena harus mengutamakan penanganan intensif terhadap infeksi SARS-CoV-2 yang lebih baik dan berhati-hati dalam menggunakan antibiotik. Penggunaan antibiotik tanpa pedoman yang jelas dapat menimbulkan resistansi pada masa pandemi maupun pasca pandemi.[8,274] Oleh karena itu, WHO menganjurkan pemberian antibiotik hanya pada kasus COVID-19 derajat berat atau kritis dan tidak menganjurkan pemberian antibiotik rutin pada kasus COVID-19 derajat ringan.[8] Penggunaan antibiotik harus menjaga prinsip *Antimicrobial Stewardship* (lihat BAB III).

1. AZITROMISIN
Kapsul 250 mg
Tablet 500 mg
Sirup kering 200 mg/ 5 mL
Larutan infus 500 mg/10 mL
Status:
Kelompok E

a. Indikasi

Azitromisin diindikasikan untuk pengobatan pasien dengan infeksi ringan sampai sedang yang disebabkan oleh galur mikroorganisme yang peka, seperti infeksi saluran pernapasan atas (tonsillitis, faringitis), infeksi saluran pernapasan bawah (eksaserbasi bakterial akut, penyakit paru obstruktif kronik, pneumonia komunitas), infeksi kulit dan jaringan lunak, penyakit yang ditularkan melalui hubungan seksual, uretritis, servisitis yang berkaitan dengan *Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum*, dan *Neisseria gonorrhoea.*[275]

b. Kontraindikasi

Hipersensitif terhadap antibiotik golongan makrolida (misal azitromisin, eritromisin) atau golongan ketolid, atau bahan tambahan.[275]

c. Dosis

1) Oral

a) Infeksi klamidia genital tanpa komplikasi dan uretritis *non-gonococcal*: 1.000 mg sebagai dosis tunggal.
b) Untuk semua indikasi: oral 500 mg 1x sehari selama 3 hari. Alternatif: 500 mg 1x sehari pada hari-1 diikuti dengan 250 mg 1x sehari pada hari ke-2-5.
c) Anak:
   i. anak <6 bulan: tidak ada informasi.
   ii. Anak >6 bulan: 10 mg/kgBB 1x sehari selama 3 hari, atau 10 mg/kgBB pada hari ke-1 diikuti dengan 5 mg/kgBB pada hari ke 2-5.[275]

2) Intravena

a) Untuk dewasa yang mengalami CAP: 500 mg dosis tunggal selama 2 hari dan dilanjutkan dengan azitromisin oral dosis tunggal 500 mg selama 7 hingga 10 hari.
b) Untuk dewasa dengan penyakit inflamatori pelvis: 500 mg dosis tunggal selama 1-2 hari dan dilanjutkan dengan azitromisin oral 250 mg selama 7 hari.[275]

d. Peringatan dan perhatian

Jika berdasarkan pemeriksaan dokter pasien COVID-19 membutuhkan pengobatan menggunakan antibiotik, azitromisin tidak dapat diberikan pada pasien COVID-19 dengan:

1) Hipersensitivitas
   Reaksi alergi yang jarang dan serius, seperti angioedema dan anafilaksis, reaksi dermatologis (*Acute Generalized Exanthematous Pustulosis*, *Steven-Johnson's Syndrome*, *Toxic Epidermal Necrolysis*, dan *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Syptoms*)
2) Hepatotoksik
   Penggunaan azitromisin harus hati-hati pada pasien dengan penyakit hati.
3) Derivat Ergot
   Pada pasien yang menerima pengobatan derivat ergot, muncul reaksi ergotisme ko-administrasi dengan makrolida.
4) Superinfeksi
5) Penggunaan antibakteri sering menimbulkan *Clostridium difficile-associated diarrhea* karena penggunaan antibakteri mengubah flora normal di usus dan mengakibatkan pertumbuhan *Clostridium difficile* yang berlebih.
6) Azitromisin tidak harus diberikan pada pasien dengan pneumonia derajat sedang atau berat dan dengan

faktor risiko sebagai berikut:

a) pasien dengan infeksi nosokomial;
b) pasien dengan bakteremia;
c) pasien yang membutuhkan rawat inap;
d) usia lanjut; atau
e) memiliki masalah kesehatan yang dapat memengaruhi kemampuan tubuh untuk merespon penyakit, seperti immunodefisiensi atau asplenia fungsional.[275]

e. Interaksi Obat

1) Antasida: Dapat menyebabkan penurunan kadar azitromisin dalam darah sebesar 24%. Tidak dapat diberikan bersamaan.
2) Zidovudin: Penggunaan bersama azitromisin meningkatkan kadar zidovudin terfosforilasi (bentuk aktif zidovudin).
3) Atorvastatin: Muncul kasus rabdomiolisis pada pasien yang menggunakan atorvastatin dan azitromisin.
4) Siklosporin: Penggunaan bersama dengan azitromisin meningkatkan kadar siklosporin dalam darah.
5) Flukonazol: Penggunaan bersama dengan azitromisin dapat menurunkan kadar maksimal azitromisin sebesar 18%.
6) Nelfinavir: Penggunaan bersama dengan azitromisin dapat meningkatkan kadar azitromisin dalam darah.
7) Rifabutin: Penggunaan bersama dengan azitromisin dapat menyebabkan neutropenia.[275]

f. Efek Samping:

Mual, muntah, nyeri perut, diare, urtikaria, ruam dan reaksi alergi lainnya, gangguan pendengaran yang reversibel pernah dilaporkan setelah pemberian dosis besar, ikterus kolestatik dan gangguan jantung (pemanjangan interval QT yang dapat berlanjut menjadi aritmia dan nyeri dada), anoreksia, dispepsia, flatulens, konstipasi, pankreatitis, hepatitis, pingsan, pusing, sakit

kepala, mengantuk, agitasi, ansietas, hiperaktivitas, astenia, *paraesthesia*, konvulsi, neutropenia ringan, trombositopenia, interstisial nefritis, gagal ginjal akut, *arthralgia*, fotosensitivitas, gangguan pengecapan, lidah berwarna pucat, dan gagal hati.[275]

2. LEVOFLOKSASIN
Tablet/kaplet 250 mg, 500 mg, 750 mg
Infus 500 mg/100 mL, 750 mg/150 mL
Status:
Kelompok E

a. Indikasi

Infeksi ringan, sedang, dan berat yang disebabkan oleh mikroorganisme galur yang rentan untuk penyakit sebagai berikut:

1) Sinusitis bakterial akut karena *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* atau *Moraxella catarrhalis.*
2) Eksaserbasi bakterial akut pada bronkitis kronik karena *Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae,* atau *Moraxella catarrhalis.*
3) Pneumonia nosokomial karena *methicillin-susceptible Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Serratia marcescens, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Haemophilus influenzae,* atau *Streptococcus pneumoniae*. Pengobatan tambahan sebaiknya digunakan sesuai indikasi klinis. Jika pneumonia disebabkan oleh *Pseudomonas aeruginosa* disarankan agar levofloksasin dikombinasi dengan *anti-pseudomonal β-lactam*.
4) CAP karena *Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumonia* (termasuk galur yang *multi-drug-resistant*), *Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Klebsiella pneumoniae, Moraxella catarrhalis,*

Chlamydia pneumoniae, Legionella pneumophila, atau *Mycoplasma pneumoniae*.

5) Prostatitis bakterial kronik karena *Escherichia coli, Enterococcus faecalis,* atau *Staphylococcus epidermidis*.
6) Infeksi kulit dan jaringan lunak dengan komplikasi.
7) Infeksi saluran kemih dengan komplikasi.
8) Infeksi ginjal akut.[276]

b. Kontraindikasi

1) Hipersensitif terhadap levofloksasin atau antimikroba golongan kuinolon lainnya.
2) Menderita epilepsi.
3) Ada riwayat penyakit tendon akibat pemberian fluorokuinolon.
4) Anak atau remaja dalam masa pertumbuhan.
5) Wanita hamil atau menyusui.[276]

c. Dosis

1) Tablet 250 mg atau 500 mg diberikan per-oral setiap 24 jam sesuai indikasi berdasarkan infeksi.
2) Injeksi 250 atau 500 mg diberikan secara infus lambat selama lebih dari 60 menit setiap 24 jam atau 750 mg diberikan secara infus lambat selama lebih dari 90 menit setiap 24 jam, sesuai indikasi infeksi.

Rekomendasi dosis di atas berlaku jika fungsi ginjal normal (*creatinine clearance* >80 mL/menit).

Dosis oral sebaiknya diberikan minimal 2 jam sebelum atau antasida yang mengandung magnesium dan/atau aluminium, sukralfat, kation logam, seperti besi, preparat multivitamin yang mengandung zinc, didanosin, tablet kunyah, atau bubuk untuk larutan oral (untuk anak).[276]

Tabel 36. Dosis Levofloksasin pada Pasien dengan Fungsi Ginjal Normal

Infeksi	Dosis	Frekuensi	Durasi	Dosis Harian
Pneumonia komunitas	500 mg	Setiap 24 jam	7-14 hari	500 mg
	750 mg	Setiap 24 jam	5 hari	750 mg
Pneumonia nosokomial	750 mg	Setiap 24 jam	7-14 hari	750 mg

Infeksi	Dosis	Frekuensi	Durasi	Dosis Harian
Sinusitis bakterial akut	500 mg	Setiap 24 jam	7-14 hari	500 mg
	750 mg	Setiap 24 jam	5 hari	750 mg
Eksaserbasi bakterial akut dari brokitis kronik	500 mg	Setiap 24 jam	7 hari	500 mg
	750 mg	Setiap 24 jam	3-5 hari	750 mg
Prostatitis bakterial kronik	500 mg	Setiap 24 jam	28 hari	500 mg
SSSI* dengan komplikasi, UTI** dengan komplikasi, infeksi ginjal akut	250-750 mg 1x sehari bergantung pada tipe dan patogen yang diperkirakan, biasanya 7-14 hari bergantung pada keparahan penyakit			

*Intravena ke rute peroral setelah beberapa hari), sesuai dengan kondisi pasien dan kebijakan dokter
***Skin and Skin Structure Infection*
****Urinary Tract Infection*

Pasien dengan gangguan fungsi ginjal:

1) *Creatinine clearance* >50 mL/menit: tidak ada penyesuaian dosis
2) *Creatinine clearance* 20-50 mL/menit: dosis awal 250 mg, selanjutnya 125 mg setiap 24 jam, atau dosis awal 500 mg, selanjutnya 250 mg setiap 24 jam.
3) *Creatinine clearance* 10-19 mL/menit atau <10 mL/menit (termasuk hemodialisis dan *continuous ambulatory peritoneal dialysis*): dosis awal 250 mg, selanjutnya 125 mg setiap 48 jam, atau dosis awal 500 mg selanjutnya 125 mg setiap 24 jam.
4) Pasien lanjut usia dan pasien dengan gangguan fungsi hati (tetapi fungsi ginjal normal) mendapat dosis yang sama dengan orang dewasa normal.

d. Peringatan dan Perhatian

1) Kejang, psikosis toksik, peningkatan tekanan intrakranial, stimulasi sistem saraf pusat yang dapat memicu tremor, gelisah, ansietas, sakit kepala ringan, bingung, halusinasi, paranoid, depresi, mimpi buruk, insomnia, dan pikiran bunuh diri

(jarang). Reaksi tersebut dapat terjadi setelah pemberian dosis pertama. Jika terjadi reaksi tersebut, obat harus dihentikan.

2) Pemberian secara hati-hati pada pasien dengan gangguan sistem saraf pusat ateriosklerosis serebral, epilepsi, disfungi ginjal, dapat memicu terjadinya kejang.
3) Hipersensitivitas dan/atau reaksi anafilaksis. Reaksi tersebut dapat terjadi setelah pemberian dosis pertama. Obat harus dihentikan jika terjadi ruam kulit atau gejala hipersensitivitas lain.
4) Kolitis pseudomembran (yang ditandai dengan diare setelah pemberian antibiotik) dengan tingkat keparahan ringan hingga berat. Pada kasus ringan, pemberian obat sebaiknya dihentikan, kasus berat membutuhkan pemberian cairan dan elektrolit, protein, serta antibiotik.
5) Ruptur tendon bahu, tangan, dan *Achilles*. Pemberian obat sebaiknya dihentikan jika pasien mengalami nyeri, radang, atau ruptur pada tendon.
6) Perlu dipertahankan hidrasi yang cukup pada pasien yang mengonsumsi levofloksasin (untuk mencegah pembentukan urin dengan kepekatan yang tinggi).
7) Pemberian secara hati-hati pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal (*creatinine clearance* ≤80 mL/menit): penyesuaian dosis obat diperlukan untuk menghindari akumulasi levofloksasin.
8) Reaksi fototoksisitas tingkat sedang sampai berat terjadi pada pasien yang terpajan sinar matahari secara langsung saat mengonsumsi obat ini. Paparan sinar matahari berlebihan sebaiknya dihindari. Pengobatan sebaiknya dihentikan jika fototoksisitas (erupsi kulit) terjadi.
9) Pada pasien diabetes, perlu pemantauan gula darah karena penggunaan obat ini menyebabkan

hiperglikemia atau hipoglikemia simtomatik.

10) Disarankan agar selama pengobatan dilakukan penilaian berkala fungsi ginjal, hati, dan hematopoietik.[276]

e. Interaksi Obat

1) Berpotensi membentuk kelat jika diberikan bersama ion logam (Al, Cu, Zn, Mg, Ca), antasida yang mengandung Al atau Mg dan obat-obatan yang mengandung Fe, sehingga menurunkan absorpsi levofloksasin. Pemberian obat-obat tersebut harus minimal 2 jam sebelum atau setelah pemberian levofloksasin.
2) Penggunaan bersama NSAID dapat meningkatkan risiko stimulasi Sistem Saraf Pusat (SSP) dan terjadi kejang.
3) Hiperglikemia atau hipoglikemia jika diberikan bersama obat antidiabetik.
4) Pemberian levofloksasin bersama warfarin dapat meningkatkan efek warfarin.
5) Pemberian bersama teofilin menyebabkan hambatan metabolisme teofilin sehingga terjadi peningkatan kadar teofilin dalam darah, dan peningkatan risiko efek samping teofilin.
6) Penggunaan bersama obat yang dapat memperpanjang interval QTC (misal antiaritmia) dapat meningkatkan risiko kejadian aritmia ventrikel.[276]

f. Efek Samping

1) Kejadian efek samping akibat obat selama uji klinik fase II dan III di Amerika Utara adalah 6,2%. Pada pasien yang mendapat pengobatan dosis berulang, 3,7% menghentikan pengobatan karena mengalami efek samping.
2) Pada uji klinik, kejadian berikut diperkirakan akibat obat pada pemberian dosis ganda berulang: diare 1,2%, mual 1,2%, vaginitis 0,8%, flatulens 0,5%,

pruritis 0,5%, ruam 0,3%, nyeri perut 0,3%, *genital moniliasis 0,3%*, pusing 0,3%, dispepsia 0,3%, insomnia 0,3%, gangguan pengecapan 0,2%, muntah 0,2%, anoreksia 0,1%, ansietas 0,1%, konstipasi 0,1%, edema 0,1%, kelelahan 0,1%, sakit kepala 0,1%, peningkatan keringat 0,1%, leukorea 0,1%, malaise 0,1%, gugup 0,1%, gangguan tidur 0,1%, tremor 0,1%, dan urtikaria 0,1%.

3) Pada uji klinik, KTD yang paling sering terjadi pada >3% pasien, tanpa memperhatikan hubungannya dengan obat, antara lain: mual 6,6%, diare 5,4%, sakit kepala 5,4%, konstipasi 3,1%.
4) Pada beberapa uji klinik, KTD berikut terjadi pada 1-3% pasien: insomnia 2,9%, pusing 2,5%, muntah 2,1%, nyeri perut 2,0%, dispepsia 2,0%, ruam 1,7%, vaginitis 1,8%, flatulens 1,6%, gatal 1,6%, nyeri 1,4%, nyeri dada 1,1%, nyeri punggung 1,0%.
5) KTD berikut terjadi pada uji klinik antara 0,5-<1%: agitasi, anoreksia, ansietas, artralgia, mulut kering, sesak napas, edema, kelelahan, demam, gatal pada genital, peningkatan keringat, gugup, faringitis, rinitis, penyakit kulit, somnolen, perubahan pengecapan.
6) KTD tambahan yang terjadi pada uji klinik antara 0,3-<0,5%: gagal jantung, hipertensi, leukorea, infark miokard, myalgia, purpura, tinitus, tremor, urtikaria.
7) KTD dengan frekuensi <0,3% yang dianggap penting secara medis: koordinasi yang abnormal, mimpi buruk, gangguan fungsi hati, trombosit dan ginjal, gangguan penglihatan, gagal ginjal akut, perburukan diabetes melitus, reaksi agresif, anemia, angina pektoris, ARDS, aritmia, artritis, asma, bradikardi, henti jantung, gangguan serebrovaskuler, kegagalan sirkulasi, koma, bingung, kejang, trombosis koroner, delirium, depresi, diplopia, emboli bekuan darah,

ketidakstabilan mental, eritema nodosum, perdarahan saluran pencernaan, granulositopenia, halusinasi, blok jantung, koma hepatik, hipoglikemia, hipotensi, gangguan konsentrasi, peningkatan dehydrogenase laktat, ikterus, leukositosis, leukopenia, limfadenopati, reaksi manik, defisiensi mental, kelemahan otot, pankreatitis, paralisis, paranoid, hipertensi postural, kolitis pseudomembran, rabdomiolisis, gangguan tidur, stupor, pingsan, takikardi, tendinitis, trombositopenia, vertigo, penurunan berat badan, gangguan sel darah putih.

8) Pada uji klinik yang menggunakan dosis berulang, gangguan optalmologi, termasuk katarak, dan opasitas lentikular pungtata yang multipel, telah ditemukan pada pasien yang diobati dengan kuinolon lainnya. Hubungan antara obat dengan kejadian-kejadian tersebut masih belum pasti.
9) Kristaluria dan silindruria telah dilaporkan dengan kuinolon yang lain. Kelainan laboratorium berikut muncul pada 1,9% dari pasien yang mendapat levofloksasin dosis berulang. Tidak diketahui apakah kelainan-kelainan ini disebabkan oleh obat atau oleh penyakitnya.
10) Kimia darah: penurunan kadar gula darah dan jumlah limfosit.
11) KTD serius tambahan yang dilaporkan dari pengalaman pasien pasca pemasaran levofloksasin: pneumonitis alergi, syok anafilaktik, reaksi anafilaktoid, disfonia, elektroensefalogram abnormal, ensefalopati, eosinofilia, eritema multiformis, anemia hemolitik, gagal fungsi banyak organ, palpitasi, parestesia, *Stevens-Johnson's Syndrome*, ruptur tendon, vasodilatasi.[276]

3. MEROPENEM

Serbuk Injeksi 0,5 g, 1 g

Status:

Kelompok E

a. Indikasi

Sebagai terapi tunggal pada orang dewasa dan anak, untuk pengobatan infeksi yang disebabkan oleh galur bakteri yang peka, baik tunggal ataupun multipel, oleh mikroorganisme yang sensitif terhadap meropenem:

1) pneumonia dan pneumonia nosokomial,
2) infeksi saluran kemih,
3) infeksi intra-abdominal,
4) infeksi ginekologik, misalnya endometritis
5) infeksi kulit dan struktur kulit,
6) meningitis,
7) septikemia,
8) terapi empiris untuk dugaan infeksi pada pasien dewasa dengan demam neutropenia.

Meropenem digunakan sebagai terapi tunggal atau kombinasi dengan antivirus atau antijamur. Meropenem terbukti efektif pada terapi tunggal atau kombinasi dengan antimikroba lain dalam pengobatan infeksi polimikroba.

Belum ada pengalaman pada pasien anak dengan neutropenia atau pada pasien imunodefisiensi primer atau sekunder.[277]

b. Kontraindikasi

Hipersensitif terhadap meropenem dan antibiotik golongan yang sama,[277] pasien dengan riwayat reaksi anafilaksis terhadap antibiotik betalaktam.[278]

c. Dosis

1) Dewasa

a) Infeksi kulit dan struktur kulit, pneumonia, infeksi saluran kemih, infeksi ginekologik seperti endometritis: injeksi intravena 500 mg tiap 8 jam.
b) Pneumonia nosokomial, peritonitis, dugaan infeksi

pada pasien neutropenia, septikemia: injeksi intravena 1 g tiap 8 jam.

c) Meningitis: 2 g tiap 8 jam.[277]

2) Dewasa Dengan Gangguan Ginjal

Untuk pasien dengan *creatinine clearance* <51 mL/menit, aturan pengurangan dosis sesuai Tabel 37.[277]

Tabel 37. Aturan Pengurangan Dosis untuk Pasien dengan *Creatinine Clearance* <51 mL/menit

Creatinine Clearance **(mL/menit)**	**Dosis (tergantung pada jenis infeksi)**	**Frekuensi**
26-50	Dosis anjuran (500 mg atau 1 g atau 2 g)	Setiap 12 jam
10-25	Setengah dosis anjuran (250 mg atau 500 mg atau 1 g)	Setiap 12 jam
<10	Setengah dosis anjuran (250 mg atau 500 mg atau 1 g)	Setiap 24 jam

3) Insufisiensi Hati

Tidak diperlukan penyesuaian dosis pada pasien dengan insufisiensi hati.

4) Usia Lanjut

Tidak diperlukan penyesuaian dosis pada pasien usia lanjut dengan fungsi ginjal normal atau nilai *creatinine clearance* >50 mL/menit.

5) Anak

a) Dosis yang disarankan untuk meningitis: 40 mg/kgBB tiap 8 jam.

b) Usia 3 bulan-12 tahun: 10-20 mg/kgBB tiap 8 jam, tergantung jenis dan keparahan infeksi, kepekaan patogen, dan kondisi pasien.

c) Pada anak dengan BB >50 kg: dosis dewasa.

d) Belum ada penelitian pada anak dengan gangguan fungsi ginjal.[277]

d. Peringatan dan Perhatian

1) Terdapat bukti klinis dan laboratorium tentang alergenisitas silang parsial di antara golongan

karbapenem dengan antibiotik betalaktam, penisilin, dan sefalosporin. Seperti pada semua antibiotik betalaktam, jarang dilaporkan terjadinya reaksi hipersensitivitas. Sebelum memulai terapi dengan meropenem, pasien perlu ditanya dengan teliti mengenai ada/tidaknya riwayat reaksi hipersensitivitas terhadap antibiotik betalaktam. Meropenem trihidrat harus digunakan secara hati-hati pada pasien dengan riwayat hipersensitivitas. Jika terjadi reaksi alergi terhadap meropenem, pemberian harus dihentikan dan pasien diberikan penanganan yang sesuai.

2) Seperti halnya dengan antibiotik lainnya, pertumbuhan berlebihan dari organisme lain yang tidak sensitif dapat terjadi, karena itu setiap pasien memerlukan pengamatan secara berkelanjutan.
3) Kadar transaminase dan bilirubin harus dipantau dengan hati-hati bila meropenem diberikan pada pasien dengan penyakit hati.
4) Tidak disarankan untuk digunakan pada infeksi yang disebabkan oleh *methicillin-resistant staphylococci*.
5) Meskipun jarang, dilaporkan terjadi *pseudomembranous colitis* pada penggunaan meropenem. Derajat keparahan dapat bervariasi mulai dari yang ringan sampai yang mengancam jiwa. Oleh karena itu, antibiotik harus diresepkan dengan hati-hati pada individu dengan riwayat keluhan gastrointestinal, terutama kolitis. Penting untuk mempertimbangkan diagnosis *pseudo-membranous colitis* pada kasus pasien yang mengalami diare sehubungan dengan penggunaan meropenem. Walaupun penelitian menunjukkan bahwa toksin yang diproduksi oleh *Clostridium difficile* adalah penyebab utama kolitis yang berhubungan dengan

antibiotik, penyebab lain tetap harus dipertimbangkan.

6) Pemberian bersama obat yang berpotensi nefrotoksik harus dipertimbangkan dengan hati-hati.
7) Serangan kejang dan efek samping SSP lain pernah dilaporkan pada penggunaan meropenem, tetapi biasanya terjadi pada pasien dengan gangguan SSP (contohnya lesi otak atau riwayat serangan kejang) atau meningitis bakterial dan/atau pada pasien dengan fungsi ginjal terganggu.
8) Kehamilan kategori B.
   Keamanan meropenem pada kehamilan belum diketahui. Satu-satunya efek samping yang diamati pada studi reproduksi hewan adalah meningkatnya kejadian aborsi pada monyet yang terpajan meropenem pada dosis 13x dosis manusia. Meropenem diberikan pada ibu hamil hanya jika manfaat terapinya lebih besar dibandingkan risikonya. Penggunaannya harus di bawah pengawasan langsung dokter.
9) Ibu menyusui
   Meropenem terdeteksi dalam kadar yang sangat kecil pada air susu hewan uji. Meropenem diberikan pada ibu menyusui hanya jika manfaat terapeutiknya lebih besar dibandingkan risiko nya.
10) Anak
    Keamanan dan efikasi pada bayi usia <3 bulan belum dapat dipastikan. Belum disarankan penggunaan meropenem untuk anak usia ini. Belum ada penelitian untuk anak dengan gangguan fungsi hati dan ginjal.
11) Belum ada data terkait efek pada kemampuan mengendarai dan menjalankan mesin.[277]

e. Interaksi Obat

1) Probenesid berkompetisi dengan meropenem pada

sekresi tubular aktif dan dengan demikian menghambat ekskresi renal sehingga menyebabkan peningkatan waktu paruh eliminasi dan kadar plasma meropenem. Pemberian meropenem bersama dengan probenesid tidak disarankan karena potensi dan lama kerja meropenem tanpa probenesid sudah memadai.

2) Efek potensial meropenem terhadap ikatan protein dari obat lain atau metabolisme belum diteliti. Ikatan protein meropenem cukup rendah (sekitar 2%). Oleh karena itu, kemungkinan tidak akan terjadi interaksi dengan senyawa lain atas dasar ikatan protein.
3) Meropenem dapat menurunkan kadar serum asam valproat sampai kadar subterapi.[277]

f. Efek Samping

Efek samping yang serius jarang ditemukan. Efek samping yang dilaporkan adalah sebagai berikut:

1) Reaksi lokal pada tempat suntikan: inflamasi, tromboflebitis, nyeri pada tempat suntikan.
2) Reaksi kulit: ruam, pruritus, urtikaria. Jarang terjadi, reaksi kulit yang berat, seperti eritema multiformis, sindrom *Stevens-Johnson's,* dan nekrolisis epidermal toksik.
3) Reaksi alergi sistemik hipersensitivitas: jarang terjadi. Reaksi tersebut termasuk angioedema dan manifestasi anafilaksis seperti syok, hipotensi dan depresi pernapasan.
4) Reaksi saluran cerna: nyeri perut, mual, muntah, diare, *pseudomembranous colitis*.
5) Darah: trombositemia, eosinofilia, trombositopenia, leukopenia dan neutropenia. Uji *Coombs* langsung atau tidak langsung yang positif dan pengurangan waktu tromboplastin parsial dapat terjadi.
6) Fungsi hati: peningkatan kadar serum bilirubin, transaminase, fosfatase alkali, dan laktat dehidrogenase.

7) Sistem saraf pusat: sakit kepala, parestesia. Konvulsi jarang terjadi dan hubungan kausal dengan meropenem belum jelas.
8) Lain-lain: kandidiasis oral dan vaginal.[277]

4. SEFOTAKSIM
Serbuk injeksi 500 mg, 1 g, dan 2 g
Status:
Kelompok E

a. Indikasi

Infeksi yang disebabkan oleh bakteri yang sensitif terhadap sefotaksim, antara lain:

1) infeksi saluran pernapasan bawah (termasuk pneumonia);
2) infeksi kulit dan struktur kulit;
3) infeksi tulang dan sendi;
4) infeksi intra-abdominal;
5) infeksi saluran kemih;
6) infeksi pada alat kelamin wanita;
7) meningitis;
8) septikemia;
9) bakteremia; dan
10) pencegahan infeksi pascaoperasi.

Belum ada data klinis yang cukup untuk mendukung pengobatan terhadap infeksi yang disebabkan oleh *Salmonella typhi* dan infeksi *paratyphi* A dan B.

Sefotaksim tidak efektif terhadap *Treponema pallidum* dan *Clostridium difficile*.

Pada infeksi parah yang mengancam jiwa, kombinasi sefotaksim dan aminoglikosida dapat diberikan tanpa menunggu hasil tes sensitivitas (kedua sediaan tersebut harus diberikan secara terpisah, tidak dicampur dalam satu *syringe*).

Infeksi karena *Pseudomonas aeruginosa* perlu antibiotik lain yang efektif terhadap *Pseudomonas*.[279]

b. Kontraindikasi

1) Hipersensitif terhadap golongan sefalosporin.
2) Hipersensitif terhadap penisilin, kemungkinan terjadinya reaksi alergi silang harus dipertimbangkan.[279]

c. Dosis

1) Dosis untuk dewasa dan anak >12 tahun: 1 g/12 jam.
2) Infeksi sedang-berat: 1-2 g/6-8 jam.
3) Infeksi berat atau mengancam jiwa: 2 g/4 jam.
4) Dosis maksimum:12 g/hari.
5) Pencegahan infeksi pascaoperasi: 1 g intramuskular atau intravena, diberikan 30-90 menit sebelum tindakan bedah.
6) *Sectio caesarea*: dosis pertama 1 g secara intravena diberikan segera setelah *umbilical cord* diklem, kemudian 1 g diberikan intramuskulas atau intravena pada 6 dan 12 jam setelah dosis pertama.
7) Gonore tanpa komplikasi pada orang dewasa: sefotaksim 1 g intramuskular sebagai dosis tunggal.
8) Untuk bakteri yang kurang sensitif, dosis dapat ditingkatkan.
9) Periksa adanya infeksi sifilis sebelum pengobatan dimulai.[279]

Anak

1) Bayi dan anak <12 tahun: 50-100 mg/kg BB/hari.
2) Dosis terbagi dengan interval waktu 6-12 jam.
3) Untuk infeksi yang mengancam jiwa, dosis 150-200 mg/kg BB/hari.
4) Karena *clearance* ginjal pada bayi prematur belum sempurna, maka dosis per hari ≤50 mg/kg BB.

Pasien dengan gangguan ginjal

1) Pasien dengan *creatinine clearance* ≥20 mL/menit/1,73 m^2: tidak perlu modifikasi dosis lazim.
2) Pasien dengan *creatinine clearance* <20 ml/menit/1,73 m^2: perlu dilakukan modifikasi dosis dan/atau

frekuensi pemberian tergantung pada tingkat kerusakan ginjalnya. Pada pasien tersebut, turunkan dosis menjadi ½ dosis lazim.

3) Pasien hemodialisis: 0,5-2 g/hari dalam dosis tunggal dan berikan dosis setelah setiap periode dialisis.

Lama pengobatan

Tergantung dari jenis infeksi, tetapi secara umum obat harus diteruskan minimal 48-72 jam setelah pasien tidak demam atau eradikasi kuman infeksi tercapai. Pada infeksi karena *Streptococcus pyogenes*, obat harus dilanjutkan selama 10 hari untuk mengurangi risiko demam reumatik dan glomerulonefritis.[279]

d. Peringatan dan Perhatian

1) Pada pengobatan dengan sefotaksim, seperti antibiotik sefalosporin lainnya, reaksi alergi tidak dapat dihindarkan.
2) Pada pasien dengan riwayat penyakit saluran cerna, sefotaksim dapat menyebabkan kolitis.
3) Keamanan penggunaan sefotaksim selama masa kehamilan belum diketahui, maka penggunaan pada masa kehamilan hanya bila sangat diperlukan.
4) Penelitian reproduksi pada mencit dan tikus dengan dosis 30x dosis manusia tidak menunjukkan adanya gangguan fertilitas atau kerusakan janin.
5) Sefotaksim harus digunakan secara hati-hati pada wanita yang sedang menyusui karena sefotaksim didistribusikan ke dalam ASI.
6) Seperti halnya antibiotik sefalosporin lainnya, sefotaksim menyebabkan hasil positif palsu pada pemeriksaan glukosa urin dengan larutan cupri sulfat (reagen *Benedict's*, Clintest®). Sefotaksim juga akan meningkatkan kadar kreatinin dalam serum atau urin. Penggunaan sefotaksim dapat menyebabkan hasil positif pada tes *Coombs'*.

7) Pemeriksaan fungsi ginjal harus dilakukan jika sefotaksim akan dikombinasi dengan golongan aminoglikosida. Jika dibutuhkan dosis yang lebih besar, gunakan 2 g serbuk kering injeksi, sedangkan untuk bayi, bayi prematur, dan anak gunakan 500 mg.[279]

e. Interaksi Obat

1) Studi *in vitro* menunjukkan bahwa aktivitas antibakteri sefotaksim dan aminoglikosida bersifat aditif/sinergis terhadap beberapa organisme, termasuk beberapa galur *Ps. aeruginosa* dan *S. marcescens*. Akan tetapi, sifat sinergisme tidak dapat diprediksi dan sifat antagonisme juga dapat terjadi bila sefotaksim dikombinasi dengan aminoglikosida.
2) Pemberian bersama probenesid akan meningkatkan kadar sefotaksim dalam serum.[279]

f. Efek Samping

1) Gangguan saluran pencernaan: anoreksia, diare, mual, muntah, nyeri perut dan kolitis.
2) Pada keadaan inflamasi intestinal yang disebabkan oleh pemberian sefotaksim, hal tersebut akan membahayakan jiwa pasien sehingga pemberian sefotaksim harus segera dihentikan dan pengobatan awal yang tepat harus diberikan. Sebaiknya hindari pemberian obat yang dapat menghambat peristaltik usus.
3) Perubahan hematologi: neutropenia, leukopenia, granulositopenia, trombositopenia.
4) Pada pengobatan >10 hari: lakukan *monitoring blood count.*
5) Reaksi hipersensitivitas: ruam (makulopapular atau eritema), pruritus, demam dan eosinofilia.
6) Pada nefritis interstisial dapat terjadi syok anafilaksis yang mengancam jiwa pasien dan membutuhkan tindakan darurat untuk mengatasinya.

7) Efek lokal: terjadi pada tempat penyuntikan. Pada pemberian sefotaksim intravena dapat menyebabkan flebitis dan tromboflebitis. Pemberian intramuskular dapat menyebabkan nyeri, indurasi, dan nyeri tekan pada tempat penyuntikan.
8) Efek terhadap ginjal: peningkatan sementara kadar kreatinin serum dan/atau nitrogen urea darah, atau alanin aminopeptidase dalam urin (merupakan indikasi adanya kerusakan sementara dari tubular).
9) Efek samping lain (jarang terjadi): peningkatan sementara kadar SGOT, SGPT, LDH, bilirubin dan alkalin fosfatase dalam serum. Sakit kepala, agitasi, konfusi, kelelahan dan berkeringat pada malam hari.[279]

5. SEFTRIAKSON

Serbuk Injeksi 1 g

Status:

Kelompok C, E

a. Indikasi

Infeksi yang disebabkan oleh mikroorganisme yang sensitif terhadap seftriakson:

1) pencegahan infeksi pada pra operatif;
2) infeksi pada tulang, jaringan lunak, dan kulit;
3) sepsis meningitis;
4) infeksi yang merusak mekanisme pertahanan;
5) infeksi abdominal (peritonitis, infeksi jaringan dan saluran gastrointestinal);
6) infeksi ginjal dan saluran kemih;
7) infeksi saluran pernapasan, paru, telinga, hidung, dan tenggorokan; dan
8) infeksi genital termasuk gonorrhea.[280]

b. Kontraindikasi

Hipersensitif terhadap sefalosporin.[280]

c. Dosis

Dosis standar

1) Dewasa dan anak (>12 tahun): 1-2 g 1x/hari (tiap 24 jam sekali). Pada beberapa kasus atau pada infeksi yang disebabkan oleh organisme yang sensitif, dosis dapat ditingkatkan sampai 4 g/hari.
2) Neonatus, bayi dan anak ≤12 tahun: sesuai dosis yang dianjurkan untuk pemakaian satu kali sehari.
3) Neonatus (<14 hari): dosis 20-50 mg/kg BB/hari maksimal 50 mg/kg BB. Tidak perlu penyesuaian dosis untuk keadaan yang sama pada bayi prematur dan bayi yang lahir cukup umur.
4) Bayi dan anak (15 hari sampai 12 tahun): 20-80 mg/kg BB/hari.
5) Anak dengan BB >50 kg: dosis dewasa.
6) Dosis intravena ≥50 mg/kg BB harus diberikan dengan infus setidaknya selama 30 menit.
7) Pasien geriatri: tidak diperlukan penyesuaian dosis, sama seperti dosis yang dianjurkan untuk dewasa.

Lama pengobatan tergantung perjalanan penyakit. Seperti pada umumnya antibiotik lain, pemberian seftriakson harus berkesinambungan paling tidak 48-72 jam setelah demam mereda atau bakteri terbukti sudah tereliminasi.[280]

Dosis Khusus

1) Meningitis: pada meningitis bakteri yang terjadi pada anak dan bayi, diberikan dosis awal 100 mg/kg BB (tidak lebih dari 1 g) 1x sehari. Setelah organisme yang menyebabkan penyakit dapat diidentifikasi dan ditetapkan, maka dosis dapat diperkecil. Lama terapi berikut ini telah menunjukkan keefektifannya:
   a) *Neisseria meningitidis*: 4 hari
   b) *Haemophilus influenzae*: 6 hari
   c) *Streptocoocus pneumoniae*: 7 hari

2) Gonora: untuk perawatan gonore (strain yang memproduksi penisilinase dan non penisilinase) dianjurkan pemberian dosis tunggal 250 mg secara intramuskular.
3) Penggunaan preoperatif: untuk mencegah terkontaminasi infeksi setelah operasi atau berpotensila untuk terkontaminasi pada operasi,penyesuaian dianjurkan tergantung tingkat risiko infeksinya. Pada dosis tunggal, pemberian 1-2 g seftriakson selama 30-90 menit sebelum operasi kolorektal, pada saat (tetapi terpisah) pemberian seftriakson dengan atau tanpa 5-*nitro-imidazole* telah terbukti efektif.
4) Pasien dengan gangguan fungsi hati dan ginjal: tidak diperlukan penyesuaian dosis jika fungsi hati masih baik kecuali pada kasus kerusakan ginjal preterminal (*creatinin clearance* <10 ml/menit) dosis per hari harus dibatasi maksimal 2 gram/hari.
5) Pada pasien yang menjalankan dialisis, tidak ada tambahan dosis. Namun, konsentrasi serum harus dimonitor untuk menentukan apakah diperlukan penyesuaian dosis ketika laju eliminasi pada pasien mungkin diperkecil.[280]

d. Peringatan dan perhatian

1) Sebelum pengobatan dengan seftriakson, harus dilakukan uji hipersensitivitas terhadap sefalosporin dan penisilin.
2) Seftriakson diekskresikan melalui empedu dan ginjal. Oleh karena itu, pada pasien gangguan fungsi ginjal perlu dilakukan pemantauan kadar obat dalam serum. Jika terjadi akumulasi, dosis sebaiknya diturunkan.
3) Tidak perlu penyesuaian dosis pada penderita gangguan fungsi hati. Namun, pada pasien gangguan fungsi hati dan ginjal yang parah, dosis seftriakson sebaiknya tidak melebihi 2 g/hari tanpa pemantauan

konsentrasi dalam serum.

4) Hati-hati penggunaan pada penderita dengan riwayat penyakit gastrointestinal, terutama kolitis.
5) Penggunaan pada penderita gangguan sintesis vitamin K atau asupan vitamin K rendah (misalnya pada penyakit hati kronik dan malnutrisi) sebaiknya dilakukan pemantauan waktu protrombin.
6) Pseudomembran kolitis telah dilaporkan pada penggunaan antibiotik (termasuk seftriakson) sehingga diagnosis perlu dipertimbangkan kembali bila timbul diare pada penggunaan antibiotik jenis ini.
7) Penggunaan pada wanita hamil hanya bila benar-benar diperlukan.
8) Jangan digunakan pada wanita menyusui, karena seftriakson diekskresikan ke dalam ASI.[280]

e. Interaksi Obat

1) Pemberian dengan obat *loop* diuretik dapat meningkatkan risiko nefrotoksisitas.
2) Probenesid dapat menurunkan ekskresi seftriakson.
3) Seftriakson dapat meningkatkan efek antikoagulan dari warfarin.
4) Vankomisin dan flukonazol imkompatibel secara fisik dengan seftriakson.
5) Penelitian secara *in vitro* menyebutkan bahwa aktivitas antibakteri seftriakson dan aminoglikosida (amikasin, gentamisin, tobramisin) bersifat aditif atau sinergis terhadap beberapa strain *Enterobacter* dan beberapa strain *Pseudomonas aeruginosa*.
6) Pelarut yang mengandung kalsium (misalnya *Ringer's solution* atau *Hartmann's solution*) tidak boleh digunakan untuk melarutkan seftriakson atau diberikan secara bersamaan pada penggunaan intravena karena dapat menyebabkan terbentuknya endapan kalsium-seftriakson.[280]

f. Efek Samping

1) Lokasi nyeri pada tempat suntikan, indurasi, sakit reaksi dapat timbul setelah intravena.
2) Reaksi hipersensitivitas: *rash, pruritus.*
3) Hematologis, eosinofilia, leukopenia hemolitik, trombositosis.
4) Saluran pencernaan: diare, mual, muntah, dysgeusia.
5) Hepatik: peningkatan SGOT, SGPT, fosfatase alkali, bilirubin.
6) Ginjal: kenaikan nitrogen urea darah.
7) Sistem saraf pusat: sakit kepala, pusing.
8) *Genitourinary*: moniliasis, vaginitis
9) *Miscellaneous*: berkeringat
10) Lain-lain: leukositosis, limfositosis monositosis, basofilia, penurunan waktu protrombin, ikterik, *galbladder sludge,* glikosuria, hematuria, anafilaksis, bronkospasme, *serum sickness*, sakit perut, kolitis, kembung, dispepsia, palpitasi, epistaksis, *biliary lithiasis*, agranulositosis, *renal precipitation* dan nefrolitiasis.[280]

G. ANALGESIK NON-OPIOID

1. PARASETAMOL

Tablet/Kaplet 100 mg, 125 mg, 325 mg, 500 mg, 600 mg, dan 650 mg
Kaplet Salut Selaput 500 mg
Suppositoria 80 mg, 125 mg, 160 mg, 240 mg, 250 mg
Drop 60 mg/0,6 mL, 80 mg/0,8 mL, 100 mg/mL
Sirup 100 mg/mL, 120 mg/5 mL, 120 mg, 125 mg, 160 mg/5 mL, 250 mg/5 mL
Infus 10 mg/mL
Status:
Kelompok C, E

a. Pendahuluan

Parasetamol atau asetaminofen merupakan analgesik antipiretik yang relatif aman digunakan. Pada masa pandemi COVID-19, obat ini bisa dijadikan sebagai terapi suportif pilihan untuk mengatasi demam pada pasien COVID-19.

b. Indikasi

1) Menurunkan demam yang menyertai flu dan demam setelah imunisasi.
2) Meringankan rasa nyeri pada nyeri ringan, seperti sakit kepala, sakit gigi dan sakit pada otot.

c. Kontraindikasi

Jangan digunakan pada penderita yang menderita kerusakan hati atau hipersensitif terhadap parasetamol.

d. Dosis

1) Dewasa: 500 mg-1.000 mg, 3-4x sehari.
2) Anak 6-12 tahun: 250 mg-500 mg, 3-4x sehari.

Minimal interval penggunaan dosis adalah 4 jam dan tidak melebihi 4x dalam 24 jam.

e. Peringatan dan Perhatian

1) Jika masih demam lebih dari 2 hari (48 jam) atau jika masih merasa sakit (nyeri) lebih dari 5 hari, hubungi dokter.

2) Parasetamol dilaporkan mempotensi efek obat antikoagulan oral.
3) Penggunaan pada wanita hamil atau menyusui harus di bawah pemantauan dokter.
4) Hati-hati penggunaan obat ini pada penderita penyakit ginjal.
5) Penggunaan obat ini pada penderita yang mengonsumsi alkohol dapat meningkatkan risiko kerusakan fungsi hati.
6) Penggunaan dosis tinggi dapat menyebabkan kerusakan hati.
7) Tidak dianjurkan penggunaan bersama obat lain yang mengandung parasetamol.

f. Interaksi Obat:

1) Sitotoksik: parasetamol dapat menghambat metabolisme busulvan intravena (monitor selama 72 jam pemberian bersama dengan parasetamol).
2) Hipolipidemik: absorpsi parasetamol menurun karena kolestiramin.
3) Metoklopramid: absorpsi parasetamol meningkat karena metoklopramid.
4) Kolestiramin menurunkan absorpsi parasetamol.

g. Efek Samping:

1) Penggunaan dosis tinggi dapat menimbulkan kerusakan hati.
2) Reaksi hipersensitivitas seperti kemerahan atau gatal pada kulit.

Hentikan penggunaan obat dan segera hubungi dokter jika mengalami efek samping.

H. AGONIS RESEPTOR BETA-2 SELEKTIF

1. SALBUTAMOL

Tablet/Kaplet/Kapsul 2 mg dan 4 mg
Sirup 2 mg/5 mL
Aerosol 100 mcg
Cairan inhalasi 100 mcg
Cairan injeksi 500 mcg/mL
Serbuk inhalasi 200 mcg
Status:
Kelompok E

a. Pendahuluan

Salbutamol merupakan bronkodilator dari golongan agonis beta2-adrenergik selektif. Salbutamol inhalasi akan memberikan efek bronkodilatasi yang signifikan dalam 15 menit dan akan berlangsung selama 3-4 jam. Umumnya juga diabsorbsi baik pada penggunaan per oral dan akan memberi efek bronkodilatasi sampai 8 jam.[281]

Hasil studi observasional prospektif pada 263 anak sesuai kriteria WHO untuk *non severe pneumonia* dan *wheeze* menunjukkan sebanyak 85% subjek memberi respons terhadap bronkodilator salbutamol, tanpa antibiotik. Pada *follow up*, 96% gejala membaik pada hari ke-3 dan 97% pada hari ke-5 dan 7.[282]

Pada pandemi COVID-19, salbutamol dapat digunakan sebagai terapi pendukung pada pasien yang membutuhkan terapi bronkodilator, termasuk bila disertai penyakit lain seperti asma, COPD atau mengalami reaksi bronkospastik.

Bentuk sediaan yang digunakan adalah inhaler (*Metered Dose Inhalers*) sebagai pengganti nebuliser untuk mencegah penularan.[283]

b. Indikasi

1) Kejang bronkus pada semua jenis asma bronkial, bronkitis kronis dan emfisema.

2) Pengelolaan rutin bronkospasma kronis yang tidak responsif terhadap terapi konvensional.
3) Pengobatan asma berat yang akut.[284–286]

c. Kontraindikasi

1) Penderita yang hipersensitif terhadap obat ini.
2) Salbutamol tidak boleh digunakan pada penanganan aborsi selama kehamilan trimester pertama dan kedua.[284–286]

d. Dosis

Tablet

Dewasa (>12 tahun): 1-2 tablet, 3-4x sehari.
Dosis dapat dinaikkan secara berangsur.
Untuk usia lanjut diberikan dosis awal yang lebih rendah.
Anak usia 2-6 tahun: ½-1 tablet, 3-4x sehari.
Anak usia 6-12 tahun: 1 tablet, 3-4x sehari.

Sirup

Dewasa (>12 tahun): sehari 3-4x sehari 5-10 mL.
Anak usia 2-6 tahun: sehari 3-4x sehari 2,5-5 mL.
Anak usia 6-12 tahun: sehari 3-4x sehari 5 mL.

Cairan inhalasi

Dewasa dan anak: 2,5 mg dosis awal dan dapat ditingkatkan sampai 5 mg, terapi diulangi 4x sehari.
Pada orang dewasa, dosis >40 mg/hari dapat diberikan di bawah pengawasan medis yang ketat di rumah sakit untuk pengobatan obstruksi saluran napas yang parah.
Efek klinis dari salbutamol yang dinebulasi pada bayi <18 bulan tidak dapat dipastikan.
Hipoksia sementara dapat terjadi sehingga terapi oksigen tambahan harus dipertimbangkan.[284–286]

e. Peringatan dan Perhatian

1) Hati-hati jika diberikan pada penderita tirotoksikosis, hipertensi, gangguan kardiovaskular, hipertiroid dan diabetes melitus.
2) Meskipun tidak terdapat bukti teratogenitas, sebaiknya penggunaan salbutamol selama kehamilan

trimester pertama hanya jika benar-benar diperlukan.
3) Hati-hati penggunaan pada wanita menyusui karena kemungkinan diekskresi melalui ASI.
4) Hati-hati penggunaan pada anak <2 tahun karena keamanannya belum diketahui dengan pasti.
5) Pemberian intravena pada pasien diabetes, perlu dimonitor kadar gula darah.
6) Cairan inhalasi harus digunakan dengan hati-hati pada pasien yang diketahui telah menerima dosis besar obat simpatomimetik lain.
7) Kombinasi salbutamol nebulasi dengan antikolinergik nebulasi harus digunakan dengan hati-hati.
8) Hipokalemia yang berpotensi serius dapat terjadi dari terapi β2-agonis, terutama dari pemberian parenteral dan nebulasi.
9) Perhatian khusus disarankan pada asma akut parah karena efeknya dapat ditingkatkan oleh pemberian bersama turunan *xanthine* (misalnya teofilin), steroid, atau diuretik dan oleh hipoksia. Direkomendasikan kadar kalium serum dipantau pada situasi tersebut.[284–286]

f. Interaksi Obat

1) Efek salbutamol dihambat oleh β2 antagonis.
2) Pemberian bersama monoamine oksidase dapat menimbulkan hipertensi berat.
3) Salbutamol dan beta-bloker non-selektif seperti propanolol, tidak boleh diberikan bersama.[284–286]

g. Efek Samping

1) Tremor (terutama di tangan), ketegangan, sakit kepala, kram otot, palpitasi.
2) Takikardi, aritmia, vasodilatasi perifer, gangguan tidur dan tingkah laku.
3) Bronkospasme paradoksikal, urtikaria, angiodema, hipotensi, kolaps.
4) Hipokalemi pada dosis tinggi.

5) Nyeri pada pemberian injeksi intramuskular.
6) Hipoksemia, efek metabolik (peningkatan asam lemak bebas, glukosa, laktat, piruvat, insulin).[284–286]

I. OBAT SSP-GOLONGAN BENZODIAZEPIN

1. MIDAZOLAM

Cairan Injeksi 1 mg/mL, 5 mg/mL

Status:

Kelompok E

a. Pendahuluan

Midazolam termasuk dalam golongan benzodiazepin kerja pendek yang berefek *anxiolytic* dan sedatif-hipnotik. Tolerabilitas lokal sangat baik, sehingga hanya sedikit menurunkan tekanan darah dan depresi pernapasan pada pemberian dosis rendah. Midazolam bisa digunakan untuk induksi anestesi dan sedasi pasca operasi (jangka panjang) terutama untuk pasien perawatan intensif. Dibandingkan dengan golongan benzodiazepin lainnya, midazolam menunjukkan onset kerja yang cepat dan eliminasi hati yang cepat (waktu paruh 2 hingga 4 jam; *clearance* 400 hingga 600 ml/menit).[287]

b. Indikasi

1) Pramedikasi sebelum induksi anestesi (pemberian intramuskular).
2) Sedasi basal sebelum tindakan diagnostik atau tindakan bedah dilakukan melalui anestesi lokal (pemberian intravena).
3) Induksi dari *conscious anesthesia*. Sebagai zat penginduksi pada anestesi inhalasi atau suatu komponen penginduksi tidur dalam kombinasi anestesi, termasuk anestesi total (injeksi intravena).[287]

c. Kontraindikasi

Hipersensitif terhadap benzodiazepin, insufisiensi paru akut, depresi pernapasan.[287]

d. Dosis

1) Pramedikasi sebelum induksi anastesi:

a) Pemberian intramuskular: Pada penderita yang mengalami nyeri sebelum tindakan bedah, pemberian tunggal atau kombinasi dengan antikolinergik dan mungkin dengan analgesik.

b) Dewasa: 0,07-0,10 mg/kgBB secara instramuskular. disesuaikan dengan umur dan keadaan penderita. Dosis lazim adalah 5 mg.

c) Usia lanjut dan pasien lemah: 0,025-0,05 mg/kgBB secara intramuskular. Dosis ini sebaiknya diberikan 30 menit sebelum induksi anestesi.[287]

2) Sedasi basal intravena

a) Untuk sedasi basal pada tindakan diagnostik atau bedah yang dilakukan dengan anestesi lokal.

b) Dosis permulaan: 2,5 mg, 5-10 menit sebelum permulaan operasi. Selanjutnya dosis 1 mg dapat diberikan jika diperlukan. Biasanya tidak diperlukan total dosis lebih dari 5 mg untuk mencapai efek yang diinginkan.

c) Dalam kasus penyakit berat, terutama jika kondisi umum pasien lemah atau pasien usia lanjut, dosis permulaan harus diturunkan menjadi 1-1,5 mg. Biasanya tidak diperlukan total dosis lebih dari 3,5 mg untuk mencapai efek yang diinginkan.

3) Induksi *conscious anesthesia*

a) Dosis induksi anestesi adalah 10 mg intravena.

b) Pada umumnya dicapai tingkat ketidaksadaran yang cukup setelah 2-3 menit. Dosis dikurangi pada usia lanjut (diatas 55 tahun).

c) Dosis pemeliharaan: untuk pemeliharaan dapat dilanjutkan dengan penyuntikan dosis rendah secara intravena. Dosis dan interval berbeda tergantung pada reaksi individu. Dosis tambahan diberikan hanya jika telah dilakukan evaluasi

menyeluruh dan menunjukkan perlunya efek sedasi.[287]

4) Pada pasien positif COVID-19

a) *Acute respiratory distress*

Diberikan sebagai tambahan bersama dengan morfin: 1-2 mg subkutan, maksimal 4x tiap jam.

Usia lanjut merupakan golongan yang berisiko tinggi terhadap infeksi COVID-19. Oleh karena pandemi COVID-19, *The Association for Geriatric Palliative Medicine* merekomendasikan integrasi pendekatan perawatan paliatif untuk usia lanjut di rumah atau *in patient setting* di Eropa. Midazolam adalah salah satu obat yang dapat diberikan pada pasien COVID-19 ini.[288]

b) Anestesi pada intubasi trakea

Intubasi trakea merupakan prosedur yang tidak memerlukan anestesi umum. Midazolam diberikan sebagai salah satu obat anestesi pada prosedur ini: 1,0 mg/kg/jam secara bolus intravena (dapat juga diberikan secara oral, intramuskular atau rektal, bentuk oral terutama untuk sedasi anak).

Intubasi trakea merupakan salah satu faktor risiko independen pada infeksi pernapasan. Peneliti di Tiongkok melakukan analisis retrospektif terhadap anestesi, metode intubasi, komplikasi, suhu tubuh, dan hasil uji asam nukleat pada 12 pasien dengan pneumonia-COVID-19. Intubasi trakea dilakukan pada *positive pressure filter hood* dan menggunakan alat pelindung diri yang sesuai. Seluruh pasien berhasil dilakukan intubasi trakea dengan bronkoskopi tanpa komplikasi serius. Anestesi yang diberikan: midazolam, propofol, morfin/fentanil.[289]

e. Peringatan dan Perhatian

1) Pemberian parenteral pada golongan pasien yang

mempunyai risiko tinggi, usia lanjut, pasien gagal ginjal kronis atau gangguan fungsi hati.[287]

2) Pada pasien dengan sirosis hati, pasien yang sakit kritis, eliminasi obat yang terganggu dan durasi tindakan yang lebih lama harus diperhatikan. Demikian juga, pada usia lanjut, terjadinya respons yang lebih kuat harus dicatat, karena peningkatan sensitivitas sistem saraf pusat terhadap benzodiazepin pada usia lanjut. Pada populasi yang berisiko seperti tersebut di atas, dosis normal midazolam harus dikurangi.[290]
3) Bayi prematur dan bayi baru lahir.[287]
4) Kehamilan (kategori B) dan ibu menyusui.[287]

f. Interaksi Obat

1) Pemberian bersama dengan simetidin dilaporkan menurunkan *clearance* midazolam.
2) Midazolam meningkatkan efek sedatif sentral dari neuroleptik, *tranquilizer*, antidepresan, zat penginduksi tidur, analgesik dan anestetik (potensi ini secara terapi dapat menguntungkan pada kasus tertentu sehingga menjadi perhatian khusus pada pasien risiko tinggi).
3) Potensiasi dengan alkohol dapat memberikan efek yang tidak terduga (jangan mengonsumsi minuman mengandung alkohol sedikitnya 12 jam setelah pemberian midazolam parenteral).[287]

g. Efek Samping

1) Sedikit menurunkan tekanan darah arteri, denyut nadi, dan pernapasan.
2) Kardiorespirasi berat, termasuk depresi pernapasan, apnea, penghentian pernapasan/jantung tiba-tiba, jarang terjadi (kejadian seperti ini lebih mudah terjadi pada usia lanjut dan pasien penderita insufisiensi pernapasan atau gangguan fungsi jantung, terutama pada pemberian dosis tinggi).

3) Mual, muntah, sakit kepala, pusing, mengantuk, ataksia, halusinasi, episode amnesia, reaksi alergi seperti ruam, pruritus.
4) Benzodiazepin mengurangi aliran darah otak dan metabolisme otak, tetapi lebih sedikit dibanding barbiturat.[287]

J. PENGENCER DAHAK

1. ASETILSISTEIN

Kapsul 200 mg
Kaplet salut selaput 200 mg
Tablet effervescent 600 mg
Granula 100 mg, 200 mg
Sirup kering 100 mg/5 mL
Cairan inhalasi 100 mg/mL
Cairan infus 200 mg
Status:
Kelompok E

a. Pendahuluan

Asetilsistein atau N-asetilsistein, selain sebagai mukolitik/pengencer dahak, juga digunakan untuk pengobatan pada keracunan parasetamol. Efek sebagai mukolitik disebabkan oleh kemampuan asetilsistein untuk memecah disulfida pada glikoprotein dengan berat molekul tinggi pada mukus sehingga mengurangi kekentalan. Sedangkan pada keracunan parasetamol, asetilsistein memiliki efek dalam melindungi hati dengan meningkatkan kembali jumlah *glutation* pada hati yang berkurang, karena peningkatan metabolit elektrofilik parasetamol yang dapat menyebabkan kerusakan sel dan respons imun.[291]

Asetilsistein yang berperan sebagai prekursor pada pembentukan antioksidan *glutation* di dalam tubuh merupakan faktor penting dalam memelihara sistim dalam sel paru dan perlindungsan dari penyakit virus.[292]

Berdasarkan sifat sebagai antioksidan tersebut, maka asetilsistein mempunyai potensi yang dapat dipertimbangkan sebagai terapi tambahan dalam penyakit virus.

Penelitian penggunaan N-asetilsistein pada COVID-19 masih sangat terbatas dan efektivitasnya secara klinik masih perlu diteliti lebih lanjut.[291]

b. Indikasi

Mengencerkan dahak yang kental pada bronkus dan paru, seperti pada: bronkitis akut, kronik, dan akut berulang, bronkiektasis, emfisema, *mucovisidosis*, sehingga dapat dikeluarkan dengan mudah.[293]

c. Kontraindikasi:

Hipersensitif terhadap asetilsistein.[293]

d. Dosis

1) Dewasa dan anak >14 tahun: 1 kapsul 2-3x sehari (setara dengan 400-600 mg N-asetilsistein per hari).
   Anak 6-14 tahun: 1 kapsul 2x sehari (setara dengan 400 mg N-asetilsistein per hari).
2) Pada kasus mukovisidosis:
   a) Anak >6 tahun: 1 kapsul 3x sehari (setara dengan 600 mg N-asetilsistein per hari).
   b) Untuk anak <6 tahun dipertimbangkan untuk sediaan lain yang sesuai.
3) Sediaan kapsul diberikan setelah makan, dengan sejumlah air.[293]

e. Peringatan dan Perhatian

1) Selama pengobatan, penderita asma harus dimonitor, pengobatan dihentikan bila ada tanda bronkospasme.
2) Bau sulfur yang ada bukan tanda dari kerusakan obat, hanya merupakan sifat zat berkhasiatnya.
3) Pada penderita dengan riwayat gastritis, sebaiknya diberikan setelah makan.[293]
4) Pemberian pada wanita hamil dan menyusui
   a) Pada beberapa penelitian, baik pada hewan

maupun manusia, menunjukkan pemberian asetilsistein tidak menimbulkan efek teratogenik maupun efek samping berbahaya. Namun, selama kehamilan dan menyusui pemberian asetilsistein harus di bawah pengawasan dokter.

b) Pada anak yang masih minum ASI dan usia <1 tahun, asetilsistein dapat digunakan hanya pada kejadian yang mengancam jiwa dan selalu di bawah kontrol medis yang ketat. Sebagai perhatian, belum tersedia data yang lengkap terkait dosis pada bayi yang baru lahir.[293]

f. Interaksi Obat

1) Pemberian bersama obat penekan batuk (antitusif) dapat menyebabkan penghentian sekresi yang berbahaya, seiring berkurangnya batuk.
2) Penggunaan dengan tetrasiklin harus diberikan secara terpisah dengan interval waktu sekurangnya 2 jam.
3) Pemberian bersama nitrogliserin mungkin dapat menyebabkan peningkatan efek vasodilatasi dan aliran darah dari nitrogliserin.[293]

g. Efek Samping

1) Pirosis, mual, muntah, dan diare jarang terjadi.
2) Stomatitis, pusing dan telinga berdengung (tinitus).
3) Reaksi alergi, seperti gatal, urtikaria, erupsi kutan (eksantema, ruam), kesulitan bernapas (bronkospasme), denyut jantung yang cepat, dan turunnya tekanan darah.
4) Bronkospasme pada pasien dengan bronkus yang hiper reaktif, disebut "*Hyper Responder*" (yaitu pada pasien dengan peningkatan sensitivitas akibat berbagai stimuli).[293]

K. INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN (IVIG)

Infus

Status:

Kelompok C, E

1. Pendahuluan

Imunoglobulin manusia telah menggantikan imunoglobulin asal hewan (antisera) yang sering dihubungkan dengan hipersensitivitas.[294] Injeksi imunoglobulin (*intravenous immunoglobulin*/IVIG) merupakan produk turunan plasma manusia yang dapat memberikan proteksi imun secara pasif terhadap berbagai macam patogen, dan dapat menghasilkan perlindungan hingga beberapa minggu.[294] Terdapat dua tipe sediaan imunoglobulin manusia, yaitu:

a. Imunoglobulin normal (Globulin Gamma)
   Imunoglobulin normal manusia dibuat dari kumpulan sedikitnya donasi 1.000 plasma manusia, mengandung antibodi untuk campak, *mumps*, varisela, hepatitis A, dan virus lain yang sering ada di tengah masyarakat.
b. Imunoglobulin spesifik.
   Imunoglobulin spesifik disiapkan dari plasma donor terpilih yang memiliki antibodi spesifik dengan kadar tinggi.[294]

Infeksi SARS-CoV-2 dapat menimbulkan efek peradangan yang berlebihan sehingga terdapat banyak studi yang meneliti efek agen yang memodulasi respons imun pada pasien COVID-19, salah satunya imunoglobulin. Pada suatu meta analisis, hasil studi dari 4 RCT dan 3 kohort yang dilakukan antara Januari 2020-Februari 2021 menunjukkan bahwa pemberian IVIG pada pasien COVID-19 derajat kritis menunjukkan penurunan kematian dibandingkan plasebo (RR 0,57; 95% CI: 0,42-0,79; I^2: 0%). Sementara pada pasien derajat berat (*severe*) dan tidak berat (*non-severe*) tidak ada perbedaan bermakna pada kelompok IVIG dibandingkan plasebo.[295] Hasil tersebut sejalan dengan

studi retrospektif yang dilakukan untuk meneliti efektivitas IVIG pada pasien COVID-19 derajat berat, yaitu tidak ada perbedaan bermakna pada kematian pada hari ke-28 antara pasien yang diberikan IVIG dan tidak.[296]

Studi lain yang telah dipublikasi adalah *Inpatient Treatment with Anti-Coronavirus Immunoglobulin* (ITAC*)* untuk meneliti efikasi dan keamanan pemberian hIVIG (*human intravenous immunoglobulin*) bersama terapi remdesivir atau terapi standar lainnya pada pasien COVID-19 dirawat inap bergejala hingga 12 hari dan tidak memiliki kegagalan organ akut (*acute end-organ failure*). Hasil studi menunjukkan bahwa pada kelompok subjek yang diberikan hIVIG (N: 301) tidak memiliki luaran klinis yang lebih baik dibandingkan kelompok plasebo (N: 292 orang). Selain itu, risiko keamanan pada kelompok uji lebih besar dibandingkan plasebo.[297]

Berdasarkan bukti ilmiah yang masih sangat terbatas, IVIG dapat digunakan sebagai salah satu alternatif pilihan terapi dengan penggunaannya terbatas pada pasien COVID-19 derajat berat dan kritis.[8]

Pada pedoman pengobatan COVID-19 NIH, penggunaan IVIG *non-specific SARS-CoV-2* direkomendasikan hanya dalam uji klinik. Selain itu, IVIG dapat digunakan untuk pengobatan komplikasi yang muncul pada pasien COVID-19.[3]

2. Indikasi

a. Sebagai obat terdaftar

Imunodefisiensi humoral primer; purpura trombositopenik idiopatik.[298]

b. Sebagai obat uji untuk COVID-19 dan berdasarkan Manajemen Klinis Tata Laksana COVID-19 di Fasyankes

1) Pasien COVID-19 dewasa dan anak derajat berat hingga kritis.
2) Pasien COVID-19 anak dengan MIS-C.[8]

3. Kontraindikasi

Riwayat anafilaksis atau respons sistemik berat terhadap imunoglobulin manusia; riwayat antibodi IgA karena kemungkinan timbul reaksi berat terhadap IgA.[298]

4. Mekanisme Kerja

IVIG berinteraksi dengan sejumlah komponen berbeda dari sistem kekebalan, termasuk sitokin, komplemen, reseptor Fc dan beberapa molekul imunokompeten permukaan sel. IVIG juga memengaruhi sel efektor yang berbeda dari sistem kekebalan (limfosit B dan T, sel dendritik, dll.) dan mengatur berbagai gen. Mekanisme kerja utamanya diyakini bergantung pada Fc dan F (ab') 2. IVIG secara kompetitif memblokir reseptor gamma Fc, mencegah pengikatan dan menelan fagosit dan menekan penurunan jumlah platelet. IVIG berisi sejumlah antobodi yang berbeda, yang mencegah infeksi dengan menempel pada permukaan patogen yang menyerang dan membantu pembuangannya sebelum dapat menginfeksi sel.[299]

Antibodi menghilangkan patogen melalui aktivasi komplemen, aglutinasi atau presipitasi, pemblokiran reseptor patogen, "*tagging*" atau netralisasi makrofag (melalui pengikatan) toksin patogen. Fragmen IVIG dan F (ab') 2 utuh IVIG juga dapat menetralkan aktivitas berbagai autoantibodi. Dengan memicu produksi antagonis reseptor IL-1, IVIG memodulasi produksi sitokin dan antagonis sitokin. Ini juga mencegah pembentukan *membrane attack complex* C5b-9 dan selanjutnya kerusakan jaringan yang dimediasi komplemen dengan mengikat komplemen yang aktif.[299]

5. Dosis:

Berdasarkan Manajemen Klinis Tata Laksana COVID-19 di Fasyankes:

Pasien dewasa

IVIG dapat diberikan pada pasien COVID-19 derajat berat dengan dosis 0,3-0,5 g/kgBB/hari selama 3-5 hari.[8]

Pasien anak

Lihat Tabel 6 Dosis Obat Potensial yang dapat Digunakan untuk Pasien COVID-19 Anak pada BAB III.

6. Peringatan dan Perhatian

Dapat menyebabkan penurunan tekanan darah dan anafilaksis, walaupun pasien tersebut tidak sensitif terhadap sediaan imunoglobulin.[298]

7. Interaksi Obat

a. Pemberian imunoglobulin dapat mengurangi efikasi dari vaksin virus hidup yang dilemahkan, misalnya campak, *rubella*, *mumps* dan *varicella* selama 6 minggu hingga 3 bulan. Pada kasus campak, hal ini dapat terjadi hingga 1 tahun sehingga perlu dilakukan pemeriksaan antibodi sebelum dilakukan vaksinasi campak. Setelah pemberian produk ini, diberikan waktu 3 bulan sebelum dilakukan vaksinasi.

b. Setelah penyuntikan imunoglobulin, berbagai antibodi yang ditransfer secara pasif dalam darah pasien dapat menyebabkan hasil positif palsu pada pengujian serologis.

c. Transmisi pasif antibodi ke antigen eritrosit misalnya A, B, D dapat mengganggu hasil beberapa tes serologis (hitung retikulosit, tes haptoglobin dan *coombs*).[300]

8. Efek samping

Malaise, perasaan pingsan, demam, menggigil, sakit kepala, mual, muntah, *chest tightness*, gangguan bernapas, sakit punggung.[298]

L. SEL PUNCA MESENKIMAL

Status:

Kelompok A, E

1. Pendahuluan

Sel punca mesenkimal (*mesenchymal stem cells/MSCs*) merupakan *investigational product* yang telah dilakukan studi secara ekstensif untuk berbagai aplikasi klinik dalam

pengobatan penyakit regeneratif[301] dan untuk sifat imunomodulatorinya.[302] Menurut hipotesis, MSCs dapat mereduksi cidera akut paru dan menghambat respons inflamasi yang dimediasi oleh sel imun dan diinduksi oleh SARS-CoV-2.[3]

Data terkait peran MSCs untuk pengobatan COVID-19 masih belum memadai. Saat ini, terdapat lebih dari 140 studi yang terdaftar pada ClinicalTrials.gov yang 26 diantaranya telah selesai dilakukan. Studi tersebut umumnya masih dalam tahap uji klinik fase I/II atau laporan kasus yang digunakan untuk pasien COVID-19 derajat berat.[303,304]

Berdasarkan hasil dari 6 studi yang meneliti penggunaan MSCs pada pasien COVID-19 yang menderita ARDS, MSCs memiliki profil keamanan yang baik dan memiliki efikasi dalam memperbaiki patologi jaringan paru. Dengan demikian, terapi MSCs dapat dipertimbangkan sebagai alternatif untuk penanganan pasien COVID-19 derajat berat.[304,305]

Hasil analisis terhadap beberapa uji klinik yang sudah selesai dilakukan menunjukkan bahwa penambahan terapi MSCs dapat memperbaiki gejala klinik yang dikarakterisasi dengan perbaikan *dyspnea* dan waktu penyembuhan yang lebih cepat. Selain itu, hasil pemindaian CT paru menunjukkan perbaikan pada cidera pulmonari. Namun demikian, penetapan waktu penggunaan terapi MSCs merupakan hal yang krusial. Transfusi MSCs pada pasien COVID-19 derajat berat sebelum intubasi dapat menurunkan risiko perburukan penyakit dan kematian hingga hari ke-28. Penggunaan MSCs lebih awal dapat meningkatkan laju ekstubasi pada pasien yang menggunakan alat bantu ventilasi mekanik.[305]

Di Indonesia, telah dilakukan uji klinik acak tersamar ganda fase III berpembanding plasebo multisenter yang melibatkan 40 subjek pasien COVID-19 derajat kritis. Subjek

dibagi ke dalam kelompok MSCs dosis $1x10^6$/kgBB dalam 100 ml NaCl 0,9% sebanyak 1 kali pemberian (20 subjek) dan kelompok plasebo (20 subjek).[306,307] Berdasarkan parameter luaran primer (angka kematian dan/atau lama penggunaan ventilator), pada kelompok MSCs terdapat 10 pasien sembuh dan 10 pasien meninggal. Sedangkan pada kelompok plasebo, 4 pasien sembuh dan 16 pasien meninggal. Kelompok MSCs memberikan kesembuhan yang lebih baik dibandingkan kelompok plasebo (71,4% vs 28,6%). Subjek yang sembuh setelah mendapat MSCs lebih banyak 2,5x dibandingkan plasebo. Sementara kesembuhan pada subjek dengan >2 komorbid sebesar 4,5x lebih tinggi dibandingkan plasebo.[307] Hasil uji tersebut menunjukkan adanya hubungan antara pemberian MSCs terhadap status kesembuhan pasien (p=0,047). Sedangkan untuk lama penggunaan ventilasi sejak implantasi, tidak terdapat perbedaan bermakna antara kelompok MSC dengan kelompok plascebo (p=0,069). Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa pemberian MSCs pada pasien COVID-19 derajat kritis dapat meningkatkan *survival rate* melalui modulasi sistem imun mengarah anti-inflamasi.[307]

Hingga saat ini, belum ada badan otoritas obat yang menyetujui penggunaan MSCs untuk pengobatan COVID-19. Penelitian lebih lanjut dengan desain studi yang lebih memadai masih perlu dilakukan untuk mendukung persetujuan penggunaan MSCs tersebut. US-FDA menekankan bahwa penggunaan MSCs untuk COVID-19 hanya dapat dilakukan dalam kerangka uji klinik, EAP, atau *emergency* IND.[3] Sejalan dengan hal tersebut, *the COVID-19 Treatment Guidelines Panel* dan *Australian COVID-19 Clinical Evidence Taskforce* tidak merekomendasikan penggunaan MSCs untuk pengobatan COVID-19 kecuali dalam kerangka uji klinik acak terkontrol dengan persetujuan etik.[151]

2. Indikasi

Berdasarkan Manajemen Klinis Tata Laksana COVID-19 di Fasyankes

Terapi tambahan pada pengobatan pasien COVID-19 derajat berat hingga kritis yang dirawat di rumah sakit.[8]

3. Kontraindikasi

a. Keganasan;
b. pasien dengan gangguan koagulasi intravaskular, tromboembolisme, dan kegagalan *multiple organ* karena trombotik;
c. pasien yang mengalami akut *hemophthalmia*;
d. hipertensi pulmonal;
e. mielokarsinosis dan mielofibrosis;
f. pasien pada kondisi terminal.[308,309]

4. Mekanisme Kerja

Pada prinsipnya, pemberian MSCs dapat menyeimbangkan proses inflamasi yang terjadi pada kondisi *acute lung injury*/ARDS yang ditandai dengan eksudat fibromiksoid seluler, inflamasi paru yang luas, edema paru, dan pembentukan membran hialin. MSCs bekerja sebagai imunoregulator dengan menekan proliferasi sel T. Sel punca dapat berinteraksi dengan sel dendritik sehingga menyebabkan pergeseran sel Th-2 pro-inflamasi menjadi Th anti-infamasi, termasuk perubahan profil sitokin menuju anti-inflamasi.[8] Selain itu, MSCs tidak mengandung reseptor ACE-2 yang merupakan target yang digunakan SARS-CoV untuk memasuki sel. Dengan demikian, MSCs bersifat resistan terhadap infeksi.[3]

5. Dosis

Belum ada informasi yang pasti terkait dosis MSCs untuk pengobatan COVID-19. Pemberian dosis pada uji klinik berbeda-beda. Dosis yang digunakan dalam studi klinik di Indonesia adalah $1x10^6$/kgBB.[306,307,310]

Dosis MSCs berdasarkan beberapa studi yang hasilnya menjanjikan dapat dilihat pada Tabel 38.

Tabel 38. Dosis Penggunaan MSCs pada Publikasi Studi

Peneliti	Desain Penelitian	Jumlah Pasien	Dosis MSCs	Hasil
Leng et al[311]	Uji Eksperimental (Pilot)	10 pasien (7 pasien diberikan MSCs, 3 pasien sebagai kontrol)	$1x10^6$ sel/kgBB MSCs disuspensi dalam 100 ml NaCl 0,9%, diberikan drip intravena dalam durasi 40 menit (±40 tpm), 1x pemberian.	Perbaikan klinik serta profil sitokin serum pada kelompok yang diberikan MSCs.
Liang et al[312]	*Case Report*	1 pasien (pasien perempuan 65 tahun dengan COVID-19 derajat kritis)	*Human Umbilical Cord*-MSCs (hUC-MSCs) dosis $5x10^7$ sel secara intravena diberikan 3x penyuntikan, dengan interval masing-masing pemberian 3 hari. Timosin α1 diberikan sejak 6 hari sebelum hingga selama pemberian hUC-MSCs.	Perbaikan tanda vital dan parameter laboratorium setelah pemberian hUC-MSCs ke-2.
Feng et al[313]	Uji Eksperimental (pilot)	16 pasien COVID-19 dengan pneumonia serius dan kritis	*Umbilical cord*-MSCs (UC-MSCs) 3,3 x 10^7 sel/50 ml/kantong, 3 kantong untuk masing-masing proses infus. Proses infus dilakukan pada hari ke-1, 3,	Perbaikan oksigenasi dan gambaran dada; pemulihan hitung subset limfosit dan penurunan CRP serta PCT pasca infus MSC.

Peneliti	Desain Penelitian	Jumlah Pasien	Dosis MSCs	Hasil
			5, dan 7 pasca ikut serta dalam studi.	
Guo et al[314]	Uji Eksperimental (pilot)	31 pasien COVID-19 dengan pneumonia serius dan kritis	UC-MSCs $1x10^6$ sel/kgBB disuspensi dalam 100 ml NaCl 0,9%.	Peningkatan secara signifikan indeks oksigenasi dan hitung limfosit; penurunan signifikan level CRP, PCT, IL-6, dan D-dimer
Shu et al[315]	*Single center, open label individually randomized trial*	41 pasien COVID-19 gejala berat (12 pasien menerima MSCs, 29 lainnya mendapatkan plasebo)	$2x10^6$ sel/kgBB disuspensi dalam 100 ml NaCl 0,9%. Infus diberikan selama 1 jam (35 tetes/menit).	Pemulihan indeks oksigenasi yang lebih cepat, penurunan signifikan level CRP dan IL-6, perpendekan secara signifikan absorpsi inflamasi paru pada gambaran CT
Meng et al al[316]	Studi terkontrol dan non-acak	18 pasien COVID-19 gejala sedang – berat yang dihospitalisasi	$3x10^7$ sel/kgBB secara intravena 3x pada hari ke-0, 3, dan 6.	Perbaikan indeks oksigensi, lesi paru terkontrol dengan baik, penurunan tren sitokin inflamasi.
Shi et al[317]	Studi tersamar ganda dan terkontrol plasebo	100 pasien COVID-19 gejala berat dengan kerusakan paru	UC-MSCs $4x10^7$ per infus pada hari ke-0, 3, dan 6.	Penurunan jumlah lesi paru, proporsi dan komponen *solid* lesi, perbaikan jarak berjalan dalam pengujian berjalan 6 menit, namun tidak ada perbaikan pada hitung subset limfosit perifer.

Peneliti	Desain Penelitian	Jumlah Pasien	Dosis MSCs	Hasil
Lanzoni et al[318]	Studi acak, tersamar ganda, terkontrol plasebo	24 pasien COVID-19 dengan ARDS	2 infus intravena pada hari ke-0 dan 3 masing masing dengan dosis 100 ± 2x10^6 UC-MSCs.	Penurunan level sitokin pro-inflamasi dalam 6 hari pengobatan sehingga menyebabkan perbaikan bermakna.
Sanchez-Guijo et al[319]	Uji Eksperimental (pilot)	13 pasien COVID-19 dengan ventilasi mekanik invasif	10 pasien menerima 2 dosis dengan jarak pemberian 3 hari; 2 pasien menerima dosis tunggal; dan 1 pasien menerima 3 dosis. Dosis yang diberikan 0,98x10^6 sel/kgBB	Penurunan CRP, laktat dehidrogenase, D-Dimer, dan ferritin, serta perbaikan hitung sel B dan CD4+/CD8+/ limfosit T.
Sengupta, et al[320]	*Non-randomized, open label cohort*	24 pasien COVID-19 gejala berat dan gejala ARDS sedang - berat	15 mL dosis eksosom MSCs yang ditambahkan pada 100 mL NaCl 0,9%. exoFlo diadministrasikan secara intravena selama 60 menit.	Perbaikan oksigenasi, hitung netrofil dan CD3+, CD8+, dan CD8+ limfosit, serta secara signifikan menurunkan level CRP, ferritin, dan D-dimer.
Tang et al[321]	*Case report*	2 pasien COVID-19 dengan ARDS	3 dosis 1x10^6 sel/kgBB diberikan secara intravena	Nilai indikator sistem imun meningkat dan level indikator inflamasi menurun.
Xu et al[322]	*Non-randomized, open label, parallel* –	44 pasien COVID-19 gejala berat dan kritis	3 dosis 3 x 10^7 sel secara intravena	Aman dan dapat ditoleransi. Nilai SpO_2 meningkat secara signifikan dan gambaran radiologis paru membaik.

Peneliti	Desain Penelitian	Jumlah Pasien	Dosis MSCs	Hasil
	controlled exploratory trial			
Hashemian et al[323]	*Case study*	11 pasien COVID-19 dengan gejala kritis yang menginduksi ARDS	3 dosis 2×10^8 sel secara intravena	Tidak terdapat KTD serius. Tingkat biomarker inflamasi meningkat secara signifikan.
Adas et al[324]	*Prospective double clinical trial*	30 pasien COVID-19 gejala sedang - kritis	3 dosis $3x10^6$ sel/kgBB secara intravena	Seluruh indikator antiinflamasi, tanda antifibrosis pada paru, dan level penanda immunodulatori membaik secara dramatis.
Ercelen et al[325]	*Clinical trial*	210 pasien COVID-19 gejala berat dan kritis	Dosis tunggal (1-2) $x10^6$ sel/kgBB secara intravena	Tidak terdapat KTD yang dilaporkan, nilai SaO_2 membaik.
Zhu et al[326]	*Randomized single blind placebo-controlled trial*	58 pasien COVID-19 gejala berat hingga kritis	Dosis tunggal $1x10^6$ sel/kgBB secara intravena	Pasien yang diberikan MSC mengalami KTD lebih sedikit. Gejala klinis, nilai parameter inflamasi, dan *CT scan* membaik. MSC membantu produksi antibodi spesifik SARS-CoV-2.

6. Peringatan dan Perhatian

a. Anak

Belum ada data khasiat dan keamanan penggunaan MSCs pada anak yang memadai.

b. Kehamilan

Belum ada data khasiat dan keamanan penggunaan MSCs pada kehamilan yang memadai.[3]

7. Efek Samping

Risiko yang berasosiasi dengan tranfusi MSCs tidak umum terjadi. Risiko potensial meliputi kegagalan sel untuk bekerja sesuai dengan harapan, potensi MSCs untuk bermultiplikasi atau berubah menjadi tipe sel yang lain, pertumbuhan tumor, infeksi, pembentukan trombus, dan reaksi pada tempat pemberian.[327]

M. VITAMIN DAN MINERAL

1. VITAMIN B1 (TIAMIN HCl)

Suplemen: Injeksi 100 mg/mL

Status:

Kelompok C, E

a. Pendahuluan

Tiamin hidroklorida (HCl) dalam tubuh diubah menjadi tiamin pirofosfat yang merupakan bentuk aktif dari tiamin yang berfungsi sebagai koenzim dalam karboksilasi asam piruvat dan asam ketoglutarat.[328,329] Dengan demikian, tiamin dapat meningkatkan fungsi sistem imun dan diketahui dapat menurunkan risiko beberapa penyakit.[329] Peran tiamin untuk penanganan pasien sepsis derajat kritis telah diteliti di berbagai studi, namun perannya pada pasien COVID-19 masih belum jelas mengingat hasil studi yang sangat terbatas.[329]

Efikasi penggunaan tiamin sebagai terapi tambahan pada pasien COVID-19 derajat berat atau kritis telah dilakukan melalui beberapa studi diantaranya sebagai berikut:

a) Studi kohort retrospektif non-intervensi dilakukan

terhadap 738 pasien COVID-19 dewasa derajat kritis yang dirawat inap, sebanyak 88 pasien diberikan tiamin dan 650 pasien tidak. Hasil studi menunjukkan bahwa pemberian tiamin 100 mg injeksi setiap hari selama median waktu 7 (tujuh) hari sebagai terapi tambahan dalam pengobatan COVID-19 dapat meningkatkan kelangsungan hidup secara bermakna, yaitu penurunan kematian saat rawat inap (OR=0,39; 95% CI=0,19-0,78; p=0,03) dan kematian pada hari ke-30 (OR=0,37; 95% CI=0,18-0,78; p=0,009). Selain itu, tiamin juga berpotensi menurunkan kejadian trombosis selama rawat inap secara bermakna (OR=0,19; 95% CI=0,04-0,88; p=0,03).[329]

b) Studi retrospektif terhadap 15 pasien COVID-19 dewasa derajat berat dengan *Wernicke Encephalophaty* (WE) yang diberikan tiamin 500 mg injeksi intravena 3 (tiga) kali sehari selama 5 (lima) hari. *Encephalopathy* merupakan salah satu komplikasi neurologi yang paling sering dialami oleh pasien COVID-19 derajat berat. Hasil studi menunjukkan bahwa seluruh pasien mengalami perbaikan manifestasi neurologi yang bermakna antara 2 hingga 5 hari setelah pemberian.[330]

b. Indikasi

Berdasarkan indikasi yang disetujui

- Beri-beri.
- Keadaan-keadaan yang disebabkan karena defisiensi tiamin HCL.[328]

Berdasarkan Manajemen Klinis Tata Laksana COVID-19 di Fasyankes

Sebagai terapi tambahan dalam pengobatan COVID-19 dewasa derajat berat atau kritis.[8]

c. Kontraindikasi

Hipersensitif terhadap tiamin.[328]

d. Dosis

Berdasarkan Manajemen Klinis Tata Laksana COVID-19 di Fasyankes

Dosis dewasa: 1 ampul/24 jam/intravena.[8]

e. Mekanisme kerja

Tiamin diduga berperan dalam melemahkan respon proinflamasi dari sel Th17.[331] Tiamin akan bergabung dengan ATP dan membentuk tiamin pirofosfat yang juga dikenal sebagai koenzim kokarboksilase. Koenzim ini berperan dalam metabolisme karbohidrat yaitu pada dekarboksilasi asam piruvat dalam darah dan asam α-keto menjadi asetaldehida dan karbon dioksida.[332] Peningkatan kadar asam piruvat dalam darah menunjukkan defisiensi tiamin.[332]

Kebutuhan tiamin lebih banyak jika mengonsumsi lebih banyak karbohidrat. Penurunan kadar tiamin dalam tubuh dapat terjadi sekitar 3 minggu setelah makanan yang dikonsumsi sama sekali tidak mengandung tiamin.[332]

f. Peringatan dan Perhatian

1) Produk ini mengandung aluminium. Aluminium dapat mencapai level toksik pada pemberian parenteral berkepanjangan jika terdapat ganggunan fungsi ginjal. Bayi prematur memiliki risiko lebih tinggi karena ginjal yang belum berfungsi sempurna dan membutuhkan asupan tinggi kalsium dan fosfat yang mengandung aluminium.
2) Penelitian menunjukkan bahwa pasien dengan gangguan fungsi ginjal, termasuk bayi prematur yang menerima injeksi aluminium >4 hingga 5 mcg/kg/hari memiliki akumulasi aluminium dengan level yang memengaruhi sistem saraf pusat dan toksisitas tulang.
3) *Tissue loading* dapat terjadi pada pemberian dosis yang lebih rendah.
4) Hipersensitivitas serius atau syok anafilaktik dapat

timbul setelah Injeksi.

5) Terdapat laporan kematian akibat pemberian intravena atau intramuskular.
6) Pengujian hipersensitivitas harus dilakukan pada pasien yang diduga alergi atau memiliki riwayat alergi terhadap tiamin. Jika hipersensitivitas terhadap tiamin dicurigai, berikan seperseratus dosis secara intradermal dan amati selama 30 menit. Jika tidak muncul reaksi, dosis penuh dapat diberikan. Amati pasien setidaknya 30 menit setelah pemberian.
7) Defisiensi tiamin sederhana jarang terjadi. Defisiensi multivitamin harus dicurigai pada pasien dengan asupan makanan yang tidak mencukupi.
8) Pasien harus mendapat informasi mengenai kebiasaan makan yang tepat selama pengobatan, sehingga kemungkinan kekambuhannya lebih kecil pada saat pengurangan dosis atau penghentian terapi injeksi tiamin.
9) Penggunaan pada kehamilan (Kategori A)
   Studi pada wanita hamil belum menunjukkan bahwa tiamin meningkatkan risiko kelainan janin. Mengingat bahwa penelitian tidak dapat menghilangkan kemungkinan munculnya bahaya pada janin, hanya berikan tiamin pada wanita hamil jika sangat dibutuhkan.
10) Menyusui
   Mengingat bahwa tiamin banyak disekresi pada ASI, maka pemberiannya pada ibu menyusui harus hati-hati.[332]

g. Interaksi Obat

Belum ada informasi.

h. Efek samping

1) Reaksi hipersensitivitas atau anafilaksis dapat muncul pada pasien, terutama pada pemberian injeksi berulang.
2) Terdapat laporan pasien pingsan dan meninggal.

3) Rasa hangat, pruritus, urtikaria, kelemahan, berkeringat, mual, gelisah, tenggorokan terasa tercekik, edema angioneurotik, sianosis, edema paru, dan perdarahan pada saluran cerna telah dilaporkan.[332]

2. VITAMIN C (ASAM ASKORBAT)
Suplemen: Tablet 25 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg, 1.000 mg
Obat: Injeksi 100 mg/mL dan 200 mg/mL
Status:

Kelompok C, E

a. Pendahuluan

Vitamin C atau asam askorbat adalah senyawa larut air yang bersifat antioksidan.[333] Efek antioksidan vitamin C menghambat kerusakan sel akibat radikal bebas oksigen (*reactive oxygen species*/ROS) dan nitrogen (*reactive nitrogen species*/RNS).[334]

Vitamin C juga diketahui dapat mendukung berbagai fungsi seluler sistem imun, baik sistem imun bawaan maupun adaptif dan memengaruhi respons inflamasi.[335,336,337] Lebih dari 100 studi pada hewan telah menunjukkan bahwa pemberian harian beberapa gram vitamin C dapat meringankan atau mencegah infeksi.[338] Pada pandemi SARS-CoV-1, vitamin C sebagai nutrisi mikro dan penangkal radikal bebas direkomendasikan untuk infeksi saluran napas berat.[339]

COVID-19 derajat berat dapat menyebabkan sepsis dan ARDS. Pada kondisi tersebut, pasien akan mengalami stres oksidatif dan inflamasi berat. Pemberian vitamin C dosis tinggi mungkin dapat melawan stres oksidatif dan memperbaiki inflamasi serta cedera vaskular akibat kondisi tersebut. Sampai saat, uji klinik masih dilakukan.[335]

Bukti terkait manfaat vitamin C dosis tinggi dalam pengobatan COVID-19 masih terbatas.[340] Suatu studi di

Tiongkok terhadap 50 pasien COVID-19 derajat sedang hingga berat menunjukkan bahwa pemberian dosis tinggi vitamin C intra vena antara 10-20 gram/hari dan diberikan selama 8-10 jam dapat memperbaiki indeks oksigenasi serta seluruh pasien dapat sembuh dan dipulangkan dari rumah sakit.[341]

Pemberian dosis tinggi vitamin C pada pasien dalam kondisi klinis yang berat, yaitu pada pasien di ICU, telah dilakukan sejak lama. Namun demikian, terkait dengan efikasinya, studi pemberian vitamin C pada pasien sepsis dan ARDS non-COVID-19 menunjukkan efikasi yang bervariasi.[335]

Studi RCT multisenter CITRIS-ALI pada 167 pasien sepsis dengan ARDS non-COVID di ICU menggunakan dosis vitamin C intravena 50 mg/kgBB/6 jam sampai 96 jam efeknya sama dengan plasebo dalam parameter kegagalan organ, cedera vaskular, dan CRP.[342] Studi lain, yaitu fase I menggunakan vitamin C intravena 200 mg/kg BB memperbaiki kegagalan organ dan CRP.[343]

Pemberian oral dosis tinggi vitamin C hingga 6 gram/hari dapat mencegah infeksi virus.[344] Studi lain menunjukkan manfaat vitamin C dosis tinggi per oral sampai 1.000 mg/hari untuk mencegah infeksi pernapasan viral akut hanya tampak pada kelompok tentara dan atlet maraton atau yang sedang mengalami stres fisik berat, tetapi tidak pada populasi umum.[345] Pemberian vitamin C dosis tinggi sampai 1.000 mg/hari tidak mempercepat penyembuhan flu bermakna secara klinis, meskipun bermakna secara statistik. Untuk dosis lebih tinggi, masih diperlukan uji klinik lebih lanjut.

Walaupun bukti ilmiah manfaat vitamin C pada pengobatan COVID-19 masih terbatas, namun mempertimbangkan potensi, bukti ilmiah kebermanfaatannya dalam infeksi lain dan keamanan yang diketahui, dosis vitamin C (1.000 mg-2.000 mg/hari)

dapat digunakan sebagai profilaksis, sementara pada kasus berat COVID-19, regimen dosis tinggi mungkin dapat bermanfaat.[346] Berdasarkan *Methylprednisolone, Ascorbic acid, Thiamine, dan Heparin (MATH+) Hospital treatment Protocol for COVID-19*, vitamin C dapat diberikan dengan dosis 3 gram setiap 6 jam setidaknya selama 7 hari dan/atau hingga keluar dari ICU.[347]

Berdasarkan Manajemen Klinis Tata Laksana COVID-19 di Fasyankes, vitamin C digunakan sebagai terapi ajuvan dalam pengobatan COVID-19 dan dosisnya disesuaikan dengan derajat keparahan penyakit sebagaimana dijelaskan pada subbagian dosis di bawah ini.[348]

b. Indikasi

Berdasarkan Manajemen Klinis Tata Laksana COVID-19 di Fasyankes

Sebagai terapi tambahan dalam pengobatan COVID-19.[8]

c. Kontraindikasi

Suplementasi vitamin C dikontraindikasikan pada penderita gangguan darah, seperti talasemia, defisiensi glukosa-6-fosfat dehidrogenase, anemia sel sabit, dan hemokromatosis.

Vitamin C juga dikontraindikasikan pada penderita yang hipersensitif terhadap asam askorbat dan hiperoksaluria.

Namun untuk penanganan COVID-19, kontraindikasi ini menjadi relative dan tergantung kondisi klinis pasien.[349]

d. Dosis

1) Berdasarkan Manajemen Klinis Tata Laksana COVID-19 di Fasyankes

Dosis untuk anak dapat dilihat pada Tabel 6 Dosis Obat Potensial yang dapat Digunakan untuk Pasien COVID-19 Anak pada BAB III.

2) **Terdapat beberapa uji klinik yang sedang berlangsung di berbagai negara, berikut adalah beberapa dosis yang digunakan pada uji klinik melibatkan pasien dewasa:**
   a) Uji klinik acak fase III melibatkan 800 pasien COVID-19 yang dirawat ICU dilakukan di Kanada. Subjek diberi vitamin C intravena dosis tinggi 200 mg/kg BB (12 gram/hari) untuk menilai pengaruhnya terhadap penurunan tingkat mortalitas dan ketergantungan pada ventilator.[350]
   b) Di Australia, uji klinik fase II dilakukan pada 200 pasien COVID-19 yang diberikan vitamin C 50 mg/kgBB/6 jam pada hari pertama (3 gram/6 jam=12 gram/hari) dan 100 mg/kg BB (6 gram/6 jam=24 gram/hari) untuk 7 hari selanjutnya untuk menilai pengaruhnya terhadap penurunan tingkat keparahan gejala, kebutuhan ventilator, dan lama rawat inap.[351]
   c) Studi tanpa kelompok kontrol dilakukan di Italia. Subjek diberi vitamin C 10 gram/hari secara intravena sebagai terapi tambahan untuk menilai pengaruhnya terhadap tingkat kematian.[352]

3) **Level *upper intake* yang dapat ditoleransi untuk Vitamin C sebagai suplemen makanan**

   Food and Nutrition Board, *Institute of Medicine*, Amerika Serikat telah menetapkan level *upper intake* untuk vitamin C sebagai suplemen (Tabel 39).[353] Secara teoritis penggunaan jangka panjang vitamin C di atas nilai *upper intake* dapat meningkatkan risiko efek samping. Kelebihan Vitamin C akan dibuang melalui urin, sehingga penumpukan vitamin C dapat terjadi jika terdapat gangguan fungsi ginjal. Nilai *upper intake* ini tidak berlaku untuk individu yang menerima vitamin C dosis tinggi sebagai obat, karena sebagai antioksidan vitamin C akan terus digunakan dan terus

dibuang sehingga tidak akan sempat tertumpuk dalam tubuh. Oleh karena itu, pasien dalam stres tubuh yang tinggi yang terdapat radikal bebas yang tinggi, kadar vitamin C nya rendah. Hal tersebut mungkin karena kebutuhan antioksidan meningkat dalam kondisi sakit berat sehingga vitamin C banyak digunakan.

Tabel 39. *Level Upper Intake* Vitamin C sebagai Suplemen Makanan

Umur	Laki-laki	Perempuan	Kehamilan	Laktasi
0-12 bulan	Tidak memungkinkan untuk ditentukan*	Tidak memungkinkan untuk ditentukan*		
1-3 tahun	400 mg	400 mg		
4-8 tahun	650 mg	650 mg		
9-13 tahun	1.200 mg	1.200 mg		
14-18 tahun	1.800 mg	1.800 mg	1.800 mg	1.800 mg
⩾19 tahun	2.000 mg	2.000 mg	2.000 mg	2.000 mg

*Formula dan makanan harus menjadi satu-satunya sumber vitamin C untuk bayi

e. Mekanisme Kerja

Vitamin C dalam penyakit infeksi berfungsi sebagai antioksidan yang menangkap radikal bebas (*radical scavengers*) sehingga mencegah kerusakan sel, meningkatkan fagositosis, meningkatkan limfosit B dan T, meningkatkan antibodi, dan memengaruhi produksi sitokin inflamasi. Vitamin C juga membantu vitamin E dalam perannya sebagai antioksidan yang dapat di daur ulang, sehingga tidak menjadi radikal bebas. Vitamin C mempunyai efek antiinflamasi, termasuk pada sindrom sepsis.[349]

f. Peringatan dan Perhatian

1) Penggunaan dosis besar dapat mengakibatkan kenaikan kadar asam oksalat dalam urin dan mungkin pengendapan pada ginjal pasien dengan riwayat batu ginjal kalsium oksalat.
2) Pasien dengan gagal ginjal atau riwayat gagal ginjal

dan batu ginjal.

3) Keamanan penggunaan dosis besar pada wanita hamil dan menyusui belum diketahui.[349]

g. Interaksi Obat

1) Dosis besar vitamin C menyebabkan berkurangnya efek antikoagulan.
2) Aspirin menyebabkan efek vitamin C menurun, vitamin C dosis tinggi (>2.000 mg/hari) dapat meningkatkan kadar aspirin dalam darah hingga mencapai kadar toksik.
3) Memperpanjang efek barbiturat.
4) Vitamin C dosis tinggi (lebih dari 250-500 mg) mengurangi efektivitas pil KB hormonal.
5) Mengganggu hasil uji glukosa urin.[354]

h. Efek Samping

1) Sakit kepala, kemerahan, mual/muntah, pusing (pemberian intravena terlalu cepat). Terdapat laporan migrain pada pemberian dosis harian 6 gram.
2) Pemberian vitamin C dosis besar dapat menyebabkan diare.
3) Akumulasi vitamin C dalam jumlah yang signifikan di urin dapat meningkatkan keasaman urin sehingga meningkatkan risiko batu urat dan oksalat. Dapat ditangani dengan membuat urin lebih basa.[349]

3. VITAMIN D (KALSIFEROL)

Suplemen: kadar 400 IU, 1.000 IU (tablet, kapsul, tablet effervescent, tablet kunyah, tablet hisap, kapsul lunak, serbuk, sirup)

Obat: Tablet kunyah 5.000 IU

Status:

Kelompok C, E

a. Pendahuluan

Vitamin D (kalsiferol) adalah vitamin larut lemak yang secara alami terdapat dalam makanan, ditambahkan pada makanan, atau tersedia sebagai suplemen

kesehatan, maupun hasil sintesis endogen di dalam tubuh saat ada paparan sinar ultraviolet B. Paparan sinar ultraviolet B umumnya sama dengan dosis 10.000-25.000 IU/hari vitamin D3.[355] Vitamin D dimetabolisme di hati menjadi kalsidiol (25-hidroksivitamin D [25(OH)D]) dan di ginjal menjadi kalsitriol (1,25-dihidroksivitamin D [1,25(OH)2D]), yaitu bentuk aktif vitamin D berupa hormon steroid.[356]

Dalam suplemen dan makanan fortifikasi, vitamin D tersedia dalam 2 bentuk, yaitu vitamin D2 (ergokalsiferol) dan vitamin D3 (kolekalsiferol). Absorbsi kedua bentuk ini baik dan hasil pemberiannya diukur dengan kadar metabolit non aktif kalsidiol (25-hidroksivitamin D [25(OH)D]) dalam darah. Bentuk aktif kalsitriol tidak dapat diukur karena umurnya pendek. Oleh karena itu, dibutuhkan fungsi metabolisme ginjal yang baik agar asupan vitamin D dapat diubah menjadi bentuk aktifnya (vitamin D3).[356]

Vitamin D sebagai hormon steroid secara langsung memengaruhi sistem imun, baik yang adaptif maupun *innate*. Reseptor vitamin D terdapat pada banyak sel tubuh, antara lain sel-sel yang terlibat pada respons imun misalnya monosit, makrofag, sel T, sel B, dan sel dendritik. Hasil kerjanya sebagai hormon steroid memengaruhi reseptor nuklear yang selanjutnya memengaruhi transkripsi protein spesifik dan menghasilkan kerja, antara lain menurunkan diferensiasi dan maturasi sitokin pro-inflamasi dan meningkatkan sitokin anti-inflamasi.[357] Vitamin D dapat mengurangi sitokin proinflamasi yang dapat menyebabkan reaksi hiper-inflamasi yang merusak jaringan, misalnya paru pada infeksi akut saluran napas.[358,359]

Peran vitamin D dalam sistem imunitas manusia telah banyak diteliti dalam 20 tahun terakhir. Secara eksperimental, vitamin D juga mengaktivasi peptida

antimikroba katelisidin dan defensin yang disekresi di permukaan mukosa yang dapat membunuh bakteri dan virus.[360] Pada studi *in vivo* dengan hewan model, vitamin D menghambat replikasi virus influenza A dan rotavirus.[361,362] Banyak uji RCT untuk menilai efek vitamin D terhadap infeksi saluran napas telah dilakukan, tetapi hasilnya tidak konklusif. Suatu meta-analisis terbesar meliputi 25 uji RCT pada 11.000 pasien yang ditelusuri hingga data individu menunjukkan manfaat pemberian vitamin D untuk mencegah infeksi akut saluran napas akibat virus, terutama pada pasien dengan defisiensi vitamin D (kadar darah <25 ng/mL) bila diberikan setiap hari atau setiap minggu, tetapi tidak bermanfaat bila diberikan dalam dosis besar sebagai bolus.[363]

Data epidemiologi di Eropa menunjukkan hubungan antara rendahnya sinar matahari dengan defisiensi vitamin D serta tingginya angka kesakitan dan kematian COVID-19. Namun, angka kesakitan dan kematian tertinggi di Eropa dijumpai di Spanyol dan Italia dengan angka defisiensi vitamin D yang sangat tinggi meskipun cukup banyak sinar matahari. Sebaliknya, di Norwegia dan Finlandia, meskipun paparan sinar matahari rendah, namun asupan vitamin D dari makanan cukup tinggi, kadar 25(OH)D penduduknya jauh lebih tinggi dan jarang ditemukan defisiensi, serta angka kesakitan dan kematian akibat COVID-19 jauh lebih rendah. Dari data tersebut menunjukkan adanya korelasi yang bermakna antara kadar 25(OH)D dan angka kematian kasus COVID-19.[364]

Studi terhadap 4.314 orang di Amerika Serikat menunjukkan adanya hubungan antara rendahnya kadar vitamin D dengan hasil uji PCR positif COVID-19. Sementara beberapa studi lain melaporkan tidak ada hubungan antara kadar vitamin D dengan hasil uji positif

COVID-19.[365]

Belum ada data hasil studi intervensi untuk membuktikan manfaat pemberian vitamin D untuk mencegah COVID-19.

b. Indikasi

Meningkatkan kadar 25(OH)D dalam darah pada pasien dengan kekurangan vitamin D (kadar 25(OH)D dalam darah <30 ng/mL).[366] Memenuhi kebutuhan vitamin D secara cepat pada masa pandemi COVID-19[367] (mencapai kadar dalam darah minimal 50 ng/mL[368]).

c. Kontraindikasi relatif

1) Hipersensitivitas terhadap bahan aktif atau eksipien dalam formula.
2) Kadar vitamin D dalam darah >80 ng/mL.
3) Penyakit atau kondisi yang menyebabkan hiperkalsemia dan/atau hiperkalsiura (misalnya mieloma, metastasis tulang, atau penyakit tulang maligna lainnya, hiperparatirodisme primer).
4) Kerusakan ginjal berat dan gagal ginjal.[366]

d. Dosis

1) Sebagai obat uji COVID-19

Meta-analisis studi RCT untuk penyakit saluran pernapasan akut lain, bukan COVID-19, menemukan manfaat pencegahan pada dosis 400-1.000 IU pada orang dengan kadar vitamin D rendah.[369]

Dewasa dan anak >12 tahun: sebagai suplemen 400-1.000 IU/hari; sebagai obat pada defisiensi vitamin D3 dengan dosis 2.000-5.000 IU/hari diminum setiap hari setelah makan.

2) Berdasarkan Manajemen Klinis Tata Laksana COVID-19 di Fasyankes

Dosis vitamin D sebagai suplemen diberikan sesuai derajat keparahan pasien COVID-19, yaitu 400-1.000 IU/hari selama 14 hari untuk pasien tanpa gejala, 1.000-5.000 IU/hari selama 14 hari untuk pasien

derajat ringan hingga derajat berat atau kritis.[8] Dosis untuk anak dapat dilihat pada Tabel 6 Dosis Obat Potensial yang dapat Digunakan untuk Pasien COVID-19 Anak pada BAB III.

3) Penyesuaian Dosis

Dosis sebaiknya disesuaikan dengan kadar 25(OH)D dalam darah dan tidak melebihi 5.000 IU per hari.[366] Jangan diberikan dalam bentuk bolus dosis besar.[369]

Menurut US *Institute of Medicine*, batas atas asupan harian sebagai makanan atau suplemen yang dapat ditoleransi 4.000 IU. Sementara penelitian sebagai obat untuk mencapai kadar darah optimal menggunakan dosis sampai 10.000 IU/hari selama 8 bulan tidak menunjukkan efek toksik.[370]

Pemberian dosis 1.000-4.000 IU selama 8 minggu dapat meningkatkan kadar vitamin D sampai kadar 50 nmol/L yang dianggap sudah optimal untuk sistem imun.[365,368]

e. Mekanisme Kerja

Katelisidin dan defensin, peptida yang pembentukannya dirangsang vitamin D, menunjukkan aktivitas antimikroba terhadap bakteri, jamur dan virus termasuk *coronavirus* (tetapi belum diuji terhadap SARS-CoV-2). Vitamin D menghambat produksi sitokin proinflamasi dan meningkatkan produksi sitokin anti-inflamasi.

Metabolit aktif 1,25 (OH) 2D3 dapat dibentuk langsung di limfosit T dan B serta menghambat proliferasi dan aktivasi sel T di lokasi inflamasi. Dengan cara ini, vitamin D dapat menekan inflamasi yang dimediasi sel T, menstimulasi proliferasi sel T reg, dan meningkatkan pembentukan IL-10.[371]

f. Peringatan dan Perhatian:

1) Periksa kadar vitamin D darah sesudah penggunaan

6 bulan atau lebih, kadar yang baik untuk memelihara sistem imun minimal 50 nmol/L. Gejala toksik terutama pada kadar >150 nmol/L.

2) Pertimbangkan manfaat-risiko untuk penggunaan pada ibu hamil dan menyusui.
3) Hentikan penggunaan bila terjadi gejala alergi.
4) Konsumsi kalsium sesuai Angka Kecukupan Gizi (AKG) untuk menghindari hiperkalsemia selama penggunaan vitamin D dosis tinggi.
5) Harus digunakan dengan hati-hati pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal dan diperlukan pemantauan terhadap kadar kalsium dan fosfat dalam darah. Pada pasien dengan insufisiensi ginjal berat, vitamin D dalam bentuk Kolekalsiferol tidak dapat dijadikan metabolit aktif, dan bentuk lain vitamin D harus digunakan.
6) Penggunaan dosis tinggi harus diresepkan dengan hati-hati untuk pasien yang menderita sarkoidosis karena berisiko meningkatkan metabolisme vitamin D menjadi bentuk aktifnya. Kandungan kalsium dalam darah dan urin pada kelompok pasien ini harus dipantau.
7) Pemantauan, khususnya sangat penting pada pasien usia lanjut yang diterapi bersamaan dengan glikosida jantung atau diuretik juga pada pasien dengan kecenderungan untuk pembentukan kalkulus.[370,371]
8) Kadar vitamin D plasma yang terkait dengan hiperkalsemia adalah 150 nmol/L[366], sedangkan kadar yang dituju maksimal 50 nmol/L, sehingga tidak perlu dikawatirkan hiperkalsemia bila asupan kalsium sesuai AKG.
9) Berdasarkan pengalaman pada ibu hamil dan penelitian pada hewan, overdosis kolekalsiferol dapat menyebabkan cacat fisik dan mental dan kondisi jantung dan mata bawaan, karena hiperkalsemia

yang disebabkan pemberian Kolekalsiferol selama kehamilan. Ibu hamil harus mengkonsumsi kalsium dosis tinggi.[358]

10) Kolekalsiferol dan metabolitnya diekskresikan dalam ASI.[366]

g. Interaksi Obat

1) Pemberian diuretik tiazid bersamaan meningkatkan risiko hiperkalsemia karena menurunkan ekskresi kalsium dalam urin.
2) Obat yang menyebabkan malabsorpsi lemak, misalnya orlistat, parafin cair, kolestiramin, dan makanan rendah lemak dapat mengganggu penyerapan kolekalsiferol.
3) Pemberian statin secara bersamaan akan mengurangi manfaat statin karena enzim yang digunakan sama.
4) Pasien yang mendapat kortikosteroid jangka panjang rentan defisiensi vitamin D karena kortikosteroid mengganggu metabolime vitamin D menjadi bentuk aktifnya; demikian pula bila diberikan kolekalsiferol bersamaan. Bentuk lain vitamin D harus digunakan.[366]

h. Efek Samping

1) Reaksi alergi jarang, gejala ringan pruritus, ruam, urtikaria. Hentikan penggunaan jika gejala parah.
2) Mual, muntah.
3) Efek samping tidak biasa (<1/100): hiperkalsemia, hiperkalsiuria.[366]
4) Overdosis dapat menyebabkan hiperkalsemia yang dicegah dengan konsumsi kalsium sesuai AKG selama mendapat vitamin D dosis tinggi serta mengukur kadar vitamin D dan kalsium dalam darah setelah pemakaian waktu tertentu. Selanjutnya, dosis vitamin D diturunkan menjadi 400-1.000 IU/hari untuk menjaga kadar optimal dalam darah.[366]

   Gejala hiperkalsemia:

   Anoreksia, rasa haus, mual dan muntah, konstipasi,

sakit perut, kelemahan otot, kelelahan, kebingungan, polidipsia, poliuria, nyeri tulang, kalsifikasi pada ginjal, batu ginjal, vertigo dan kardiak aritmia pada kasus yang berat. Hiperkalsemia pada kasus berat dapat menyebabkan kondisi koma ataupun kematian. Tingkat kalsium yang tinggi dalam waktu lama dapat menyebabkan kerusakan ginjal dan kalsifikasi jaringan lunak.

Pengobatan hiperkalsemia:

Normalisasi hiperkalsemia akibat keracunan vitamin D berlangsung beberapa minggu. Rekomendasi untuk pengobatan hiperkalsemia adalah dengan menghentikan pemberian vitamin D dan pertimbangkan diet rendah kalsium. Mungkin diperlukan rehidrasi dan pemberian diuretik seperti furosemid untuk memastikan diuresis yang memadai. Pemberian kalsitonin atau kortikosteroid dapat dipertimbangkan.

4. ZINK

Suplemen: Sirup 10 mg/mL, tablet dispersibel 20 mg

Status:

Kelompok C, E

a. Pendahuluan

Zink adalah salah satu *trace mineral* atau mikronutrisi dari zat anorganik yang dibutuhkan tubuh dalam jumlah sangat kecil untuk terlibat dalam beberapa fungsi fisiologis tubuh. Mineral zink dapat tercukupi dari asupan makanan harian, seperti tiram, kepiting, hati ayam, daging sapi, kuning telur, dan keju. Defisiensi mineral zink dapat mengganggu kemampuan tubuh dalam pengaturan penyimpanan vitamin A.[372]

Zink sangat dibutuhkan dalam metabolisme tubuh karena memiliki peran:

1) sebagai kofaktor penting bagi beberapa jenis enzim yang digunakan untuk proses metabolisme tubuh, seperti sintesis protein;
2) terlibat dalam proses pengaturan gen dalam tubuh manusia, yaitu pembentukan DNA pertumbuhan dan perkembangan sel; dan
3) sebagai komponen penting dalam kelenjar pada anak yang memiliki, fungsi utama untuk memproduksi sel leukosit (limfosit T) yang memiliki peran penting dalam sistem daya tahan tubuh.[372]

Bukti ilmiah yang mendukung penggunaan zink untuk pasien COVID-19 masih sangat terbatas.[8] Suatu uji klinik acak (COVIDAtoZ) yang dilakukan pada 214 pasien COVID-19 dewasa rawat jalan menunjukan bahwa penggunaan terapi tambahan berupa zink glukonat dosis tinggi (50 mg/hari) maupun vitamin C atau kombinasi keduanya selama 10 hari tidak berbeda bermakna dalam mengurangi durasi gejala dibandingkan dengan terapi standar.[373]

Pada pedoman pengobatan COVID-19 NIH, penggunaan suplementasi zinc di atas dosis *dietary* yang disetujui tidak direkomendasikan, kecuali pada uji klinik.[8]

b. Indikasi

Berdasarkan indikasi yang disetujui:

Pelengkap untuk pengobatan diare pada anak-anak di bawah 5 tahun, diberikan bersama larutan oralit.[374]

c. Kontraindikasi

Belum ada kontraindikasi terhadap zink yang diketahui.[374]

d. Dosis

1) Berdasarkan Manajemen Klinis Tata Laksana COVID-19 di Fasyankes

Dosis 20 mg/hari untuk semua pasien COVID-19 anak.[8]

2) Angka Kecukupan Gizi (AKG) untuk mineral zink sebagai suplemen makanan

Kementerian Kesehatan telah menetapkan Angka Kecukupan Gizi (AKG) untuk mineral zink sebagai suplemen kesehatan bagi orang Indonesia sebagaimana tercantum pada Tabel 40.

Tabel 40. Angka Kecukupan Gizi (AKG) untuk mineral zink sebagai suplemen Kesehatan

Jenis Kelamin	Umur (Tahun)	AKG (mg/hari)
Laki-laki	10 - 12	8
	Diatas 12	11
Perempuan	10 - 12	8
	13 – 18	9
	Diatas 18	8

Batas maksimal penggunaan zink sebagai suplemen kesehatan adalah 30 mg/hari.[375]

e. Mekanisme kerja

Pada studi *in vitro*, zink dapat menghambat replikasi virus melalui perubahan proses proteolitik dari poliprotein replikase (*replicase polyproteins*) dan RdRp pada rhinovirus, HCV, dan virus influenza, serta mengurangi aktivitas sintesis RNA dari nidovirus dari SARS-CoV-2. Selain itu, zink juga melindungi atau menstabilkan membran sel sehingga membantu menghalangi masuknya virus ke dalam sel, serta meingkatkan respon imun.[376]

f. Peringatan dan Perhatian

1) Kekurangan atau kelebihan zink dalam tubuh akan memberikan efek yang berlawanan pada fungsi daya tahan tubuh.[372]
2) Selama diare masih berlangsung, selain diberikan suplemen zink, juga diberikan oralit.[374,377]
3) Para ibu menyusui dianjurkan untuk tetap menyusui

atau meningkatkan frekuensi menyusui pada anak selama dan setelah diare.[377]

4) Walaupun tidak ada toksisitas serius akut maupun kronis yang terjadi akibat konsumsi zink, sebaiknya tidak digunakan lebih dari 14 hari karena zink dapat membentuk *chelate* dengan mineral tembaga.[377]

g. Interaksi Obat

1) Jika diberikan bersamaan dengan zat besi, direkomendasikan untuk memberikan zink terlebih dahulu beberapa jam sebelum memberikan zat besi.[374,378]
2) Konsumsi garam zink dapat menurunkan absorpsi oral tetrasiklin dan kuinolon (misalnya ciprofloxacin dan norfloxacin), sehingga dapat terjadi penurunan efek antibakteri. Konsumsi bersamaan sebaiknya dihindari atau terdapat rentang waktu dalam konsumsi obat tersebut.[377]

h. Efek samping

1) Efek samping akut berupa mual, muntah, rasa pahit, iritasi pada mulut, kehilangan nafsu makan, kram perut, diare, dan sakit kepala.[372,374]
2) Dosis tinggi zink untuk periode lama dapat menyebabkan penurunan konsentrasi lipoprotein plasma dan absorpsi tembaga dalam usus yang dapat menimbulkan anemia, neutropenia, serta akibat lainnya.[372,374,377]

DAFTAR RUJUKAN

1. World Health Organization (WHO). Weekly Epidemiological Update on COVID-19 3 august 2022. World Health Organization. Published 2022. Accessed August 8, 2022. https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---3-august-2022
2. Pemerintah Republik Indonesia. Situasi COVID-19 di Indonesia per 6 Agustus 2022. Published 2022. Accessed August 6, 2022. https://covid19.go.id/artikel/2022/08/06/situasi-covid-19-di-indonesia-update-6-agustus-2022
3. National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines _ May 31st version. *NIH*. 2022;May(31):1-243. https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/.%0Ahttps://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/
4. World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants. Published 2022. Accessed June 12, 2022. https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/
5. World Health Organization. WHO Therapeutics and COVID-19: Living guideline ver 14 July 2022. 2022;(July).
6. Badan Pengawas Obat dan Makanan. Badan POM Terbitkan Emergency Use Authorization Paxlovid sebagai Obat COVID-19. Published 2022. Accessed July 14, 2022. https://www.pom.go.id/new/view/more/pers/655/Badan-POM-Terbitkan-Emergency-Use-Authorization-Paxlovid--Sebagai-Obat-COVID-19.html
7. Badan Pengawas Obat dan Makanan. Fact Sheet for Healthcare Providers Paxlovid. 2022;(29 Juni).
8. Menteri Kesehatan Republik Indonesia. *Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MENKES/243/2022 Tentang Manajemen Klinis Tata Laksana Conora VIrus Disease 2019 (COVID-19) Di Fasilitas Pelayanan Kesehatan.*; 2022.
9. U.S. Food and Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes New Monoclonal Antibody for Treatment of COVID-19 that Retains Activity Against Omicron Variant. Press Annuncements. Published 2022.

Accessed February 18, 2022. https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-new-monoclonal-antibody-treatment-covid-19-retains

10. U.S. Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers Emergency Use Authorization (EUA) for Bebtelovimab. *US Food Drug Adm*. 2021;(updated May 2022):1-29. https://www.fda.gov/media/143823/download
11. MHRA. Regulatory approval of Evusheld (tixagevimab/cilgavimab). MHRA. Published 2022. Accessed March 24, 2022. https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-evusheld-tixagevimabcilgavimab
12. European Medicines Agency, The European Medicine Agency. EMA recommends authorisation of COVID-19 medicine Evusheld. Published 2022. Accessed March 24, 2022. https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-authorisation-covid-19-medicine-evusheld
13. US FDA. FACT SHEET FOR HEALTHCARE PROVIDERS : EUA FOR EVUSHELD™ (tixagevimab co-packaged with cilgavimab). 2022;(1):1-23.
14. World Health Organization. WHO's Solidarity clinical trial enters a new phase with three new candidate drugs. 2021. Published 2021. Accessed February 18, 2022. https://www.who.int/news/item/11-08-2021-who-s-solidarity-clinical-trial-enters-a-new-phase-with-three-new-candidate-drugs
15. U.S. Food and Drug Administration. Emergency Use Authorizations (EUAs) PREP Act - COVID-19 Related Information. Published 2021. Accessed August 22, 2021. https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization#coviddrugs
16. European Medicines Agency. Conditional marketing authorisation | European Medicines Agency. European Medicines Agency. Published 2021. Accessed August 22, 2021. https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation
17. Restrepo AMH, Preziosi M-P. ISRCTN18066414

SOLIDARITY TRIAL PLUS: An international randomized trial of additional treatments for COVID-19 in hospitalized patients who are all receiving the local standard of care. doi:https://doi.org/10.1186/ISRCTN18066414
18. Guimarães PO, Quirk D, Furtado RH, et al. Tofacitinib in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021;385(5):406-415. doi:10.1056/NEJMOA2101643
19. Cao Y, Wei J, Zou L, et al. Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):137-146.e3. doi:10.1016/J.JACI.2020.05.019
20. Novartis Pharmaceuticals. Study to Assess the Efficacy and Safety of Ruxolitinib in Patients With COVID-19 Associated Cytokine Storm - Study Results (RUXCOVID). Accessed March 6, 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT04362137
21. World Health Organization. *Practical Information: Molnupiravir*. Accessed March 6, 2022. https://files.magicapp.org/guideline/d0e93c4f-ac0c-4cfb-bb72-1309caefaadb/files/Molnupiravir_Practical_Information_sheet_28Feb2022_r419344.pdf
22. Feldmann M, Maini RN, Woody JN, et al. Trials of anti-tumour necrosis factor therapy for COVID-19 are urgently needed. *Lancet*. 2020;395(10234):1407-1409. doi:10.1016/S0140-6736(20)30858-8
23. Taleng CMMP, Lauper K, Gilbert B, et al. Incidence of COVID-19 in patients treated with infliximab compared with patients treated with rituximab. *RMD Open*. 2021;7(3):1-6. doi:10.1136/rmdopen-2021-001711
24. Stallmach A, Kortgen A, Gonnert F, Coldewey SM, Reuken P, Bauer M. Infliximab against severe COVID-19-induced cytokine storm syndrome with organ failure - A cautionary case series. *Crit Care*. 2020;24(1):1-3. doi:10.1186/s13054-020-03158-0
25. Reuken PA, Rüthrich MM, Hochhaus A, et al. The impact of specific cytokine directed treatment on severe COVID-19. *Leukemia*. 2021;35(12):3613-3615.

doi:10.1038/s41375-021-01411-1
26. Izadi Z, Brenner EJ, Mahil SK, et al. Association between Tumor Necrosis Factor Inhibitors and the Risk of Hospitalization or Death among Patients with Immune-Mediated Inflammatory Disease and COVID-19. *JAMA Netw Open*. Published online 2021:1-17. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.29639
27. Fisher BA, Veenith T, Slade D, et al. Namilumab or infliximab compared with standard of care in hospitalised patients with COVID-19 (CATALYST): a randomised, multicentre, multi-arm, multistage, open-label, adaptive, phase 2, proof-of-concept trial. *Lancet Respir Med*. 2022;10(3):255-266. doi:10.1016/S2213-2600(21)00460-4
28. Hilal H, Godara A, Schroeder C, et al. Rapid and sustained decline in CXCL-10 (IP-10) annotates clinical outcomes following TNF-α antagonist therapy in hospitalized patients with severe and critical COVID-19 respiratory failure. *medRxiv*. 2021;Preprint. doi:10.1101/2021.05.29.21258010
29. Hachem H, Godara A, Schroeder C, et al. Rapid and sustained decline in CXCL-10 (IP-10) annotates clinical outcomes following TNFα-antagonist therapy in hospitalized patients with severe and critical COVID-19 respiratory failure. *J Clin Transl Sci*. 2021;5(1):1-10. doi:10.1017/cts.2021.805
30. Miranda AS, Brant F, Rocha NP, et al. Further evidence for an anti-inflammatory role of artesunate in experimental cerebral malaria. *Malar J*. 2013;12(1):388. doi:10.1186/1475-2875-12-388
31. Jiang W, Cen Y, Song Y, et al. Artesunate attenuated progression of atherosclerosis lesion formation alone or combined with rosuvastatin through inhibition of pro-inflammatory cytokines and pro-inflammatory chemokines. *Phytomedicine*. 2016;23(11):1259-1266. doi:10.1016/J.PHYMED.2016.06.004
32. Badan POM. *Leaflet Artesunate 60 Mg Injection. Approved Label*.
33. Gurung AB, Ali MA, Lee J, Farah MA, Al-Anazi KM, Al-Hemaid F. Artesunate induces substantial topological alterations in the SARS-CoV-2 Nsp1 protein structure. *J*

King Saud Univ - Sci. 2022;34(2):101810. doi:10.1016/J.JKSUS.2021.101810
34. Yanrong L, Fengyao W, Zhouhua X, et al. Clinical study of artesunate in the treatment of coronavirus disease 2019. 2020;32:417-420. doi:10.3760/CMA.J.CN121430-20200312-00412
35. Lin YZ, Shen YC, Wu WR, et al. Imatinib (STI571) Inhibits the Expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 and Cell Entry of the SARS-CoV-2-Derived Pseudotyped Viral Particles. *Int J Mol Sci*. 2021;22(13). doi:10.3390/IJMS22136938
36. El Bairi K, Trapani D, Petrillo A, et al. Repurposing anticancer drugs for the management of COVID-19. *Eur J Cancer*. 2020;141:40. doi:10.1016/J.EJCA.2020.09.014
37. Aman J, Duijvelaar E, Botros L, et al. Imatinib in patients with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(9):957. doi:10.1016/S2213-2600(21)00237-X
38. Clinical Trial to Evaluate Efficacy of 3 Types of Treatment in Patients With Pneumonia by COVID-19 - No Study Results Posted - ClinicalTrials.gov. Accessed March 4, 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT04346147
39. A Randomized Study to Investigate the Effect of Intravenous Imatinib on the Amount of Oxygen in the Lungs and Blood of Adults With COVID-19 Needing Mechanical Ventilation and Supportive Care. - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Accessed March 4, 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04953052
40. Atmowihardjo L, Schippers JR, Bartelink IH, et al. The INVENT COVID trial: a structured protocol for a randomized controlled trial investigating the efficacy and safety of intravenous imatinib mesylate (Impentri®) in subjects with acute respiratory distress syndrome induced by COVID-19. *Trials*. 2022;23(1):1-17. doi:10.1186/S13063-022-06055-9/TABLES/5
41. The Safety & Efficacy of Imatinib for the Treatment of SARS-COV-2 Induced Pneumonia - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Accessed March 4, 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04422678

42. Emadi A, Chua J V, Talwani R. Safety and Efficacy of Imatinib for Hospitalized Adults with COVID-19: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial | Trials | Full Text. *BMC*. 2020;21:1-5. Accessed March 4, 2022. https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-020-04819-9
43. Ashkan Emadi, MD, PhD, University of Maryland B. Trial of Imatinib for Hospitalized Adults With COVID-19. Published 2021. Accessed March 6, 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04394416
44. Drugs and vaccines for COVID-19: Authorized clinical trials - Canada.ca. Accessed March 4, 2022. https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/covid19-industry/drugs-vaccines-treatments/list-authorized-trials.html#a2
45. World Health Organization. Promoting Rational Use of Medicines. Published 2006. https://www.who.int/activities/promoting-rational-use-of-medicines/%0Ahttps://www.who.int/activities/promoting-rational-use-of-medicines/%0Ahttp://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19836en/s19836en.pdf
46. American College of Obstetricians and Gynecologists. Coronavirus (COVID-19), Pregnancy, and Breastfeeding: A Message for Patients. *Acog*. Published online 2020:1. https://www.acog.org/womens-health/faqs/coronavirus-covid-19-pregnancy-and-breastfeeding%0Ahttps://www.acog.org/womens-health/faqs/coronavirus-covid-19-pregnancy-and-breastfeeding%0Ahttps://www.acog.org/patient-resources/faqs/pregnancy/coronavirus-pregnan
47. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 What You Need to Know Increased Risk of Severe Illness COVID-19 Vaccine and Pregnancy. Published online 2021. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/pregnant-people.html
48. Lv Y, Gu B, Chen Y, et al. No intrauterine vertical transmission in pregnancy with COVID-19: A case report.

J Infect Chemother. 2020;26(12):1313-1315. doi:10.1016/j.jiac.2020.07.015
49. Wang Y, Wang Y, Han X, Ye J, Li R. Potential Effect of COVID-19 on Maternal and Infant Outcome: Lesson From SARS. *Front Pediatr*. 2020;8(August):1-9. doi:10.3389/fped.2020.00511
50. Chen H, Guo J, Wang C, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*. 2020;395(10226):809-815. doi:10.1016/S0140-6736(20)30360-3
51. Emanuele Therezinha Schueda Stonoga, Laura de Almeida Lanzoni PZR, Permegiani AL, de Oliveira, Jullie Anne Chiste, Cyllian Arias Fugaça, Daniele Margarita Marani Prá, Ana Paula Percicote, Andrea Rossoni, Meri Bordignon Nogueira, Lucia de Noronha SMR. Intrauterine Transmission of SARS-CoV-2. 2021;27(2). doi:https://doi.org/10.3201/eid2702.203824
52. Naz S, Rahat T, Memon FN. Vertical Transmission of SARS-CoV-2 from COVID-19 Infected Pregnant Women: A Review on Intrauterine Transmission. *Fetal Pediatr Pathol*. 2021;40(1):80-92. doi:10.1080/15513815.2020.1865491
53. Elkafrawi D, Joseph J, Schiattarella A, Rodriguez B, Sisti G. Intrauterine transmission of COVID-19 in pregnancy: Case report and review of literature. *Acta Biomed*. 2020;91(3):1-5. doi:10.23750/abm.v91i3.9795
54. Tolu LB, Ezeh A, Feyissa GT. Vertical transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: A scoping review. *PLoS One*. 2021;16(4 April 2021):1-12. doi:10.1371/journal.pone.0250196
55. World Health Organization. Clinical management Living guidance COVID-19. 2021;(January). https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1
56. Satuan Tugas Penanganan COVID-19. Peta Sebaran Kasus Aktif. Published 2022. https://covid19.go.id/peta-sebaran-covid19
57. UNICEF. COVID-19 confirmed cases and deaths. Published 2022. Accessed June 13, 2022. https://data.unicef.org/resources/covid-19-confirmed-cases-and-deaths-dashboard/

58. Jaime G Deville, Eunkyung Song CPO. COVID-19: Management in children. Published 2022. Accessed June 13, 2022. https://www.uptodate.com/contents/covid-19-management-in-children#H1920444033
59. American Academy of Pediatrics. Management Strategies in Children and Adolescents with Mild to Moderate COVID-19. Published 2022. Accessed June 11, 2022. https://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/outpatient-covid-19-management-strategies-in-children-and-adolescents/
60. CDC. Information for Pediatric Healthcare Providers. Published 2020. Accessed February 23, 2022. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/pediatric-hcp.html
61. Venturini E, Montagnani C, Garazzino S, et al. Treatment of children with COVID-19: position paper of the Italian Society of Pediatric Infectious Disease. *Ital J Pediatr*. 2020;46(1):139. doi:10.1186/s13052-020-00900-w
62. Wang L, Li G, Yuan C, et al. Progress in the diagnosis and treatment of COVID-19 in children: A review. *Int J Gen Med*. 2021;14(November):8097-8108. doi:10.2147/IJGM.S335888
63. World Health Organization. *WHO Therapeutics and COVID-19 LIVING GUIDELINE 10th Edition.*; 2022. https://apps.who.int/iris/handle/10665/345356.
64. National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD). Underlying Medical Conditions Associated with Higher Risk for Severe COVID-19: Information for Healthcare Professionals. *Centers Dis Control Prev*. Published online 2022:1-8. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html
65. European Medicines Agency (EMA). Latest data support continued use of ACE inhibitors and ARB medicines during COVID-19 pandemic.June 10, 2020.
66. UK Medicine and Healthcare products Regulatory Agency. Coronavirus (COVID-19) and high blood pressure medication - GOV.UK. Government Response. Published 2021. Accessed July 28, 2021. https://www.gov.uk/government/news/coronavirus-covid-19-and-high-blood-pressure-medication

67. American College of Cardiology. HFSA/ACC/AHA Statement Addresses Concerns Re: Using RAAS Antagonists in COVID-19.https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfsa-acc-aha-statement-addresses-concerns-re-using-raas-antagonists-in-covid-19. Published March 17, 2020.
68. Bavishi C, Maddox TM MF. COVID-19 Infection and Renin Angiotensin System Blockers. American College of Cardiology. Accessed July 22, 2021. https://www.acc.org/latest-in-cardiology/ten-points-to-remember/2020/04/07/12/25/coronavirus-disease-2019-infection-and-ras
69. Horby P, Lim WS, Emberson J. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693-704. doi:10.1056/nejmoa2021436
70. van Paassen J, Vos JS, Hoekstra EM, Neumann KMI, Boot PC, Arbous SM. Corticosteroid use in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis on clinical outcomes. *Crit Care*. 2020;24(1):1-22. doi:10.1186/s13054-020-03400-9
71. Pulakurthi YS, Pederson JM, Saravu K, et al. Corticosteroid therapy for COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(20):e25719. doi:10.1097/MD.0000000000025719
72. Johns M, George S, Taburyanskaya M, Poon YK. A Review of the Evidence for Corticosteroids in COVID-19. *J Pharm Pract*. Published online 2021. doi:10.1177/0897190021998502
73. European Medicines Agency. EMA endorses use of dexamethasone in COVID-19 patients on oxygen or mechanical ventilation. *18/9*. 2020;31(September):1-2. www.ema.europa.eu/contact%0Ahttps://www.ema.europa.eu/en/news/ema-endorses-use-dexamethasone-covid-19-patients-oxygen-mechanical-ventilation
74. Xiong X, Chi J, Gao Q. Prevalence and risk factors of thrombotic events on patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Thromb J*. 2021;19(1):1-9. doi:10.1186/s12959-021-00284-9
75. Jenner WJ, Gorog DA. Incidence of thrombotic complications in COVID-19: On behalf of ICODE: The

International COVID-19 Thrombosis Biomarkers Colloquium. *J Thromb Thrombolysis*. Published online 2021. doi:10.1007/s11239-021-02475-7
76. Rico-Mesa JS, Rosas D, Ahmadian-Tehrani A, White A, Anderson AS, Chilton R. The Role of Anticoagulation in COVID-19-Induced Hypercoagulability. *Curr Cardiol Rep*. 2020;22(7):1-6. doi:10.1007/s11886-020-01328-8
77. Loo J, Spittle DA, Newnham M. COVID-19, immunothrombosis and venous thromboembolism: Biological mechanisms. *Thorax*. 2021;76(4):412-420. doi:10.1136/thoraxjnl-2020-216243
78. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, et al. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(8):1859-1865. doi:10.1111/jth.14929
79. World Health Organization. Medication Safety in Polypharmacy. Technical report. Published online 2019:1-63. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325454/WHO-UHC-SDS-2019.11-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
80. EMA. Guideline on the investigation of drug interactions. *Eur Med Agency*. 2012;44(June):59. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/07/WC500129606.pdf
81. Horby PW, Mafham M, Bell JL, et al. Lopinavir–ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2020;396(10259):1345-1352. doi:10.1016/S0140-6736(20)32013-4
82. WHO Solidarity Trial Consortium. Remdesivir and three other drugs for hospitalised patients with COVID-19: final results of the WHO Solidarity randomised trial and updated meta-analyses. *Lancet*. 2022;399(10339):1941-1953. doi:10.1016/S0140-6736(22)00519-0
83. US Food and Drug Agency. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Revokes Emergency Use Authorization for Chloroquine and Hydroxychloroquine. Published 2020. https://www.fda.gov/news-events/press-

announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-revokes-emergency-use-authorization-chloroquine-and
84. World Health Organization. WHO discontinues hydroxychloroquine and lopinavir/ritonavir treatment arms for COVID-19. Published 2020. https://www.who.int/news/item/04-07-2020-who-discontinues-hydroxychloroquine-and-lopinavir-ritonavir-treatment-arms-for-covid-19
85. Tan Q, Duan L, Ma Y, et al. Is oseltamivir suitable for fighting against COVID-19: In silico assessment, in vitro and retrospective study. *Elsevier*. 2020;(2 September 2020). doi:https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104257
86. Abani O, Abbas A, Abbas F, et al. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021;397(10289):2049-2059. doi:10.1016/S0140-6736(21)00897-7
87. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1813-1826. doi:10.1056/nejmoa2007764
88. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med*. 2022;386(4):305-315. doi:10.1056/nejmoa2116846
89. US Food and Drug Agency. Remdesivir Prescribing Information April 2022 ver. 2022;April ver:1-23. https://www.gilead.com/-/media/files/pdfs/medicines/covid-19/veklury/veklury_pi.pdf
90. Badan POM. Fact Sheet for Health Care Providers Emergency Use Authorization (EUA) of Remdesivir. 2021;(5 February 2021):1-36. http://pionas.pom.go.id/obat-baru/covifor-serbuk-injeksi-liofilisasi-100-mg
91. US Food and Drug Agency. Coronavirus (COVID-19) Update : FDA Approves First COVID- 19 Treatment for Young Children. Published 2022. https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-approves-first-covid-19-treatment-young-children#:~:text=Today%2C the U.S. Food and,Hospitalized%2C or

92. Therapeutic Goods Administration. Australian product information – veklury ® (remdesivir). 2020;0(July):1-16. https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-remdesivir-200720-pi-01.pdf
93. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Special Approval for Emergency on Remdesivir for COVID-19. 2020;(8 May 2020). https://www.pmda.go.jp/english/int-activities/0004.pdf
94. Health Canada. Remdesivir authorized with conditions for the treatment of patients in Canada with severe COVID-19 symptoms - Recalls and safety alerts. Health Canada. Published 2020. Accessed July 2, 2021. https://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2020/73621a-eng.php
95. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics Veklury. 2020;(6 July 2020. Updated 7 August 2021). https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_en.pdf
96. National Health Service, Department of Health & Social Care. Interim Clinical Commissioning Policy: Remdesivir for patients hospitalised with COVID-19 (adults and children 12 years and older). 2021;3:7. https://www.england.nhs.uk/coronavirus/wp-content/uploads/sites/52/2020/07/C0654-uk-interim-clinical-commissioning-policy-remdesivir-for-patients-hospitalised-with-covid-19-adults-and-c.pdf
97. Reuters. India approves Gilead's remdesivir to treat severe COVID-19 cases. 2020;(2 June 2020). https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-india-gilead-scien-idUSKBN2390VL
98. Health Sciences Authority. HSA grants conditional approval of remdesivir for treatment of COVID-19 Infection. 2020;(June 2020). https://www.hsa.gov.sg/announcements/news/conditional_approval_remdesivir
99. U.S. Food and Drug Administration, US FDA. FACT SHEET FOR HEALTHCARE PROVIDERS : EUA FOR PAXLOVID. *US Food Drug Adm*. 2022;April:1-29. https://www.fda.gov/media/143823/download
100. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. Oral

Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2022;386(15):1-12. doi:10.1056/NEJMoa2118542
101. Canadian Pharmacist Association. Treatment of COVID-19 with PAXLOVID. *Can Pharm Assoc*. Published online 2022.
102. Health Canada. PRODUCT MONOGRAPH INCLUDING PATIENT MEDICATION INFORMATION IN CANADA. *Heal Canada*. 2022;17(January).
103. Paxlovid approval in Japan. *PMDA*. 2022;14(January).
104. European Medicines Agency (EMA). COVID-19: EMA recommends conditional marketing authorisation for Paxlovid. *Eur Med Agency*. 2022;27(January).
105. MHRA. Conditional Marketing Authorisation for Paxlovid in Great Britain. Published 2022. Accessed March 8, 2022. https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-paxlovid#:~:text=The MHRA has issued a,across all of the UK.
106. TGA. TGA provisionally approves two oral COVID-19 treatments, molnupiravir (LAGEVRIO) and nirmatrelvir + ritonavir (PAXLOVID). Published 2022. Accessed April 3, 2022. https://www.tga.gov.au/media-release/tga-provisionally-approves-two-oral-covid-19-treatments-molnupiravir-lagevrio-and-nirmatrelvir-ritonavir-paxlovid
107. HSA Singapura. HSA GRANTS INTERIM AUTHORISATION FOR PAXLOVID, THE FIRST ORAL MEDICINE FOR TREATMENT OF COVID-19 INFECTION. Published 2022. Accessed February 18, 2022. https://www.hsa.gov.sg/docs/default-source/default-document-library/hsa-press-release-paxlovid_final3feb.pdf?sfvrsn=8cdf4d3e_0
108. EMA. SmPC Paxlovid_conditional marketing authorisation. *EMEA Eur Med Agency*. 2022;28(January).
109. U.S. Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers Emergency Use Authorization (EUA) for Paxlovid ver 6 Juli 2022. *US Food Drug Adm*. Published online 2022. https://www.fda.gov/media/143823/download
110. European Medicines Agency. EMA. Assessment report of Paxlovid. 2022;5(726).
111. University of Liverpool. COVID-19 Drug Interaction. Published 2022. Accessed March 8, 2022.

https://www.covid19-druginteractions.org/checker
112. Furuta Y, Komeno T, Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proc Japan Acad Ser B*. 2017;93(7):449-463. doi:10.2183/pjab.93.027
113. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther*. 2020;14(1):58-60. doi:10.5582/ddt.2020.01012
114. Cai Q, Yang M, Liu D, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering*. 2020;6(10):1192-1198. doi:10.1016/j.eng.2020.03.007
115. Chen C, Zhang Y, Huang J, et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A randomized clinical trial. *medRxiv*. Published online 2020. doi:10.1101/2020.03.17.20037432
116. Fujifilm Toyama Chemical. Anti-influenza drug Avigan® Tablet Meets Primary Endpoint in Phase III Clinical Trial in Japan for COVID-19 patients. FUJIFILM Toyama Chemical Co., Ltd. Published 2020. Accessed September 23, 2020. https://www.fujifilm.com/jp/en/news/hq/5451
117. Doi Y, Hibino M, Hase R, et al. A Prospective, Randomized, Open-Label Trial of Early versus Late Favipiravir Therapy in Hospitalized Patients with COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(12). doi:10.1128/AAC.01897-20
118. Ivashchenko AA, Dmitriev KA, Vostokova N V, et al. 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*. 2021;73(3):531-534. doi:10.1093/cid/ciaa1176
119. Bosaeed M, Alharbi A, Hussein M, et al. Multicentre randomised double-blinded placebo-controlled trial of favipiravir in adults with mild COVID-19. *BMJ Open*. 2021;11(4). doi:10.1136/bmjopen-2020-047495
120. PRINCIPLE Trial. Favipiravir to be investigated as a possible COVID-19 treatment for at-home recovery in the PRINCIPLE trial. Accessed July 29, 2021. https://www.principletrial.org/news/favipiravir-to-be-investigated-as-a-possible-covid-19-treatment-for-at-home-recovery-in-the-principle-trial
121. Fujifilm Toyama Chemical. Fujifilm announces the Start of

a New Phase III Clinical Trial of Anti-influenza Drug Avigan® Tablet in Japan, Targeting COVID-19 Patients. Accessed July 29, 2021. https://www.fujifilm.com/jp/en/news/hq/6478
122. Badan POM. Fact Sheet for Health Care Providers EUA of Favipiravir for Treatment Of COVID-19 Patients. Published 2020. http://pionas.pom.go.id/obat-baru/avigan-tablet-salut-selaput-200-mg
123. Russian Direct Investment Funds. Russian Ministry of Health approves the first COVID-19 drug Avifavir produced by JV of RDIF and ChemRar. Published 2020. Accessed July 31, 2021. https://rdif.ru/Eng_fullNews/5220/
124. Ministry of Health Russian Federation. *Safety of Use Medicinal Product CORONAVIR (INN-Favipiravir).*; 2020. https://roszdravnadzor.gov.ru/i/upload/images/2020/9/1/1598959289.93821-1-147723.pdf
125. Reuters. Sun Pharma latest to sell COVID-19 drug favipiravir in India. Published 2020. Accessed July 31, 2021. https://www.reuters.com/article/idUSKCN25019U
126. Reuters. India's Hetero wins approval to sell COVID-19 drug favipiravir. Published 2020. Accessed July 31, 2021. https://www.reuters.com/article/idUSKCN24U0Q0
127. Pharma S. India's Lupin to sell generic COVID-19 drug favipiravir. Published online 2021:8-9.
128. News F. Dr . Reddy ' s Laboratories announces the launch of AVIGAN ® (Favipiravir) in India. Published 2020. Accessed July 31, 2021. https://www.businesswire.com/news/home/20200819005246/en/Dr.-Reddys-Laboratories-announces-the-launch-of-AVIGAN®-Favipiravir-in-India
129. Bicer A. Turkey develops domestic drug synthesis against virus Related news Turkey denies claim of UK. Published 2021. Accessed July 31, 2021. https://www.aa.com.tr/en/health/turkey-develops-domestic-drug-synthesis-against-virus/1874442
130. BPOM. Fact Sheet for Health Care Providers EUA of Molnupiravir Capsule. Published online 2021:1-13.
131. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med*. 2022;386(6):509-520. doi:10.1056/nejmoa2116044

132. U.S. Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers Emergency Use Authorization (EUA) for Lagevrio (Molnupiravir) Capsules. *US Food Drug Adm*. 2022;3(1):1-29. https://www.fda.gov/media/143823/download
133. MHRA. Regulatory approval of Lagevrio (molnupiravir). Published 2021. Accessed April 3, 2022. https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-lagevrio-molnupiravir
134. European Medicines Agency. EMA. EMA reviewing new data on effectiveness of Lagevrio (molnupiravir) for the treatment of COVID-19. Published 2021. https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-reviewing-new-data-effectiveness-lagevrio-molnupiravir-treatment-covid-19
135. Cadegiani FA, Zimerman RA, Fonseca DN, et al. Final Results of a Randomized, Placebo-Controlled, Two-Arm, Parallel Clinical Trial of Proxalutamide for Hospitalized COVID-19 Patients: A Multiregional, Joint Analysis of the Proxa-Rescue AndroCoV Trial. *Cureus*. 2021;13(12). doi:10.7759/cureus.20691
136. Global Health 50/50 : sex Gender Project. *The COVID-19 Sex-Dissagregated Data Tracker November Update Report.*; 2021.
137. Deng Q, Rasool R ur, Russell RM, Natesan R, Asangani IA. Targeting androgen regulation of TMPRSS2 and ACE2 as a therapeutic strategy to combat COVID-19. *iScience*. 2021;24(3):102254. doi:10.1016/j.isci.2021.102254
138. Clinicaltrials.gov. On-going Clinical Trial of Proxalutamide. Accessed May 20, 2022. https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=proxalutamide&term=&cntry=&state=&city=&dist=
139. Cadegiani FA, McCoy J, Gustavo Wambier C, et al. Proxalutamide Significantly Accelerates Viral Clearance and Reduces Time to Clinical Remission in Patients with Mild to Moderate COVID-19: Results from a Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial. *Cureus*. 2021;2(2):1-8. doi:10.7759/cureus.13492
140. McCoy J, Goren A, Cadegiani FA, et al. Proxalutamide Reduces the Rate of Hospitalization for COVID-19 Male Outpatients: A Randomized Double-Blinded Placebo-

Controlled Trial. *Front Med*. 2021;8(July):1-7. doi:10.3389/fmed.2021.668698
141. Expression of Concern: Proxalutamide Reduces the Rate of Hospitalization for COVID-19 Male Outpatients: A Randomized Double-Blinded Placebo-Controlled Trial (Frontiers in Medicine, (2021), 8, (668698), 10.3389/fmed.2021.668698). *Front Med*. 2022;8(January):831449. doi:10.3389/fmed.2021.831449
142. COVID-19 therapeutics tracker | RAPS. Accessed March 4, 2022. https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2020/3/covid-19-therapeutics-tracker
143. Goren A, Cadegiani FA, Wambier C. *Clinical Study Protocol: Efficacy of Proxalutamide (GT0918) in Hospitalized COVID-19 Patients*.
144. Cadegiani FA, Goren A, Wambier CG, Zimerman RA. Proxalutamide Improves Inflammatory, Immunologic, and Thrombogenic Markers in Mild-to-Moderate COVID-19 Males and Females: an Exploratory Analysis of a Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial Early Antiandrogen Therapy (EAT) with Proxalutamid. Published online 2021. doi:https://doi.org/10.1101/2021.07.24.21261047
145. Cadegiani FA, Fonseca D do N, McCoy J, et al. Efficacy of Proxalutamide in Hospitalized COVID-19 Patients: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Design Clinical Trial. *SSRN Electron J*. Published online 2021. doi:10.2139/ssrn.3866539
146. Zimerman RA, Fonseca DN, Correia MN, et al. Proxalutamide (GT0918) Reduction of Mortality Rate in Hospitalized COVID-19 Patients Depends on Treatment Duration - an Exploratory Analysis of the Proxa-Rescue AndroCoV Trial. *medRxiv*. Published online 2021:2021.06.28.21259661. http://medrxiv.org/content/early/2021/07/02/2021.06.28.21259661.abstract
147. Cadegiani FA, do Nascimento Fonseca D, do Nascimento Correia M, et al. Proxalutamide Improves Lung Injury in Hospitalized COVID-19 Patients – an Analysis of the Radiological Findings of the Proxa-Rescue AndroCoV Trial. *medRxiv*. Published online 2021:2021.07.01.21259656. http://medrxiv.org/content/early/2021/07/13/2021.07.

01.21259656.abstract
148. World Health Organization. WHO welcomes preliminary results about dexamethasone use in treating critically ill COVID-19 patients. World Health Organization. Published 2020. Accessed July 31, 2021. https://www.who.int/news-room/detail/16-06-2020-who-welcomes-preliminary-results-about-dexamethasone-use-in-treating-critically-ill-covid-19-patients
149. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. 2020;324(13):1330-1341. doi:10.1001/jama.2020.17023
150. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19. *JAMA*. 2020;324(13):1307. doi:10.1001/jama.2020.17021
151. Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. *Australian Guidelines for the Clinical Care of People with COVID-19*. Vol 57.0. v56.1. National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce, National Secretariat; 2022. Accessed May 9, 2022. https://covid19evidence.net.au/#living-guidelines
152. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19 (version 01 June 2022). *Natl Inst Heal Care Excell*. 2022;24.0:1-78. Accessed June 5, 2022. https://www.nice.org.uk/guidance/ng191/resources/covid19-rapid-guideline-managing-covid19-pdf-51035553326
153. Clinical Guide Review Committee. *COVID-19 Medical Guidance 7.2 Ed, Japan*. 7.2. Ministry of Health, Labour and Welfare; 2022. Accessed May 9, 2022. https://www.mhlw.go.jp/content/000936655.pdf
154. Government of Canada. COVID-19 for health professionals: Treatments. Accessed July 17, 2021. https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/2019-novel-coronavirus-infection/health-professionals/treatments.html
155. Badan POM. *Leaflet Oradexon. Approved Label*.

156. Badan POM. *Leaflet Medrol. Approved Label*.
157. Badan POM. *Leaflet Medixon. Approved Label*.
158. Badan POM. *Leaflet Genisone. Approved Label*.
159. Badan POM. *Leaflet Prednison. Approved Label*.
160. Eli Lilly & Company. Lilly's bebtelovimab receives Emergency Use Authorization for the treatment of mild-to-moderate COVID-19. doi:10.1080/0300443900570115
161. Westendorf K, Žentelis S, Wang L, et al. LY-CoV1404 (bebtelovimab) potently neutralizes SARS-CoV-2 variants. *Cell Rep*. 2022;39(7):110812. doi:10.1016/j.celrep.2022.110812
162. Dougan M, Azizad M, Chen P, Feldman B, Frieman M. Bebtelovimab, alone or together with bamlanivimab and etesevimab, as a broadly neutralizing monoclonal antibody treatment for mild to moderate, ambulatory COVID-19. *medRxiv*. 2022;1(165):1-13. doi:https://doi.org/10.1101/2022.03.10.22272100
163. Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, et al. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. *N Engl J Med*. Published online 2022:1-13. doi:10.1056/NEJMoa2116620
164. Kim C, Ryu DK, Lee J, et al. A therapeutic neutralizing antibody targeting receptor binding domain of SARS-CoV-2 spike protein. *Nat Commun*. 2021;12(1):1-10. doi:10.1038/s41467-020-20602-5
165. Badan POM. Fact Sheet untuk Tenaga Kesehatan Petunjuk Penggunaan Darurat (EUA) Regdanvimab untuk Pengobatan Pasien COVID-19. 2021;(16 July 2021).
166. Kim JY, Jang YR, Hong JH, et al. Safety, Virologic Efficacy, and Pharmacokinetics of CT-P59, a Neutralizing Monoclonal Antibody Against SARS-CoV-2 Spike Receptor-Binding Protein: Two Randomized, Placebo-Controlled, Phase I Studies in Healthy Individuals and Patients With Mild SARS-CoV-2. *Clin Ther*. 2021;43(January):1706-1719. doi:https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2021.08.009
167. Syed YY. Regdanvimab: First Approval. *Drugs*. 2021;81(18):2133-2137. doi:10.1007/s40265-021-01626-7
168. Eom JS, Ison M, Kim Y-S, Kim JY. Efficacy and safety of CT-P59 plus standard of care : controlled trial in

outpatients with mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. Published online 2021:1-18.
169. VanBlargan LA, Errico JM, Halfmann PJ, et al. An infectious SARS-CoV-2 B.1.1.529 Omicron virus escapes neutralization by therapeutic monoclonal antibodies. *Nat Med*. Published online 2022. doi:10.1038/s41591-021-01678-y
170. Li M, Lou F, Fan H. SARS-CoV-2 variant Omicron: currently the most complete "escapee" from neutralization by antibodies and vaccines. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):2021-2023. doi:10.1038/s41392-022-00880-9
171. Planas D, Saunders N, Maes P, et al. Considerable escape of SARS-CoV-2 Omicron to antibody neutralization. *Nature*. 2022;602(7898):671-675. doi:10.1038/s41586-021-04389-z
172. Badan POM. CekBPOM Regdanvimab. Published 2021. Accessed August 29, 2021. https://cekbpom.pom.go.id//home/produk/0uea4amcl7mii00k7b0soqbp27/all/row/10/page/0/order/4/DESC/search/5/regdanvimab
173. European Medicines Agency. Regkirona.
174. European Medicines Agency. *Regkinora - Summary of Product CHaracteristics*.; 2022. doi:10.1017/s0167676800003524
175. TGA. TGA Provisional Approval of Celltrion Healthcare Australia Pty Ltd COVID-19 treatment, regdanvimab (REGKIRONA). 2021. https://www.tga.gov.au/media-release/tga-provisional-approval-celltrion-healthcare-australia-pty-ltd-covid-19-treatment-regdanvimab-regkirona
176. National Health Surveillance Agency - Anvisa. Regkirona (regdanvimab). 2021. https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/medicamentos/regkirona
177. Swissmedic. Swissmedic grants temporary authorisation to Regkirona® for COVID-19 patients. Published 2021. https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/news/coronavirus-covid-19/regkirona-fuer-covid-19-befristete-zl.html
178. Dexa Medica. Regdanvimab Reduced The Risk of COVID-19-related Hospitalization or Death for Patients with Comorbidities. Published 2021.

https://dexagroup.com/regdanvimab-reduced-the-risk-of-covid-19-related-hospitalization-or-death-for-patients-with-comorbidities/
179. European Medicines Agency (EMA). *Summary of Product Characteristic - Sotrovimab.*; 2021. doi:10.2307/j.ctv24q4zdn.23
180. U.S. Food & Drug Administration. *FACT SHEET FOR HEALTHCARE PROVIDERS EMERGENCY USE AUTHORIZATION (EUA) OF SOTROVIMAB.*; 2022.
181. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, et al. Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. *N Engl J Med*. 2021;385(21):1941-1950. doi:10.1056/nejmoa2107934
182. Self WH, Sandkovsky U, Reilly CS, et al. Efficacy and safety of two neutralising monoclonal antibody therapies, sotrovimab and BRII-196 plus BRII-198, for adults hospitalised with COVID-19 (TICO): a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;19(21):1-14. doi:10.1016/s1473-3099(21)00751-9
183. US FDA. FDA updates Sotrovimab emergency use authorization. Published 2022. Accessed April 2, 2022. https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-sotrovimab-emergency-use-authorization
184. TGA. TGA provisionally approves GlaxoSmithKline's COVID-19 treatment: sotrovimab (XEVUDY). Published 2021. https://www.tga.gov.au/media-release/tga-provisionally-approves-glaxosmithklines-covid-19-treatment-sotrovimab-xevudy
185. Health Canada. Regulatory Decision Summary - PrSotrovimab - Health Canada. Published 2021. https://covid-vaccine.canada.ca/info/regulatory-decision-summary-detailTwo.html?linkID=RDS00836
186. The Media Line. Bahrain, Kuwait approve sotrovimab for treatment.
187. Health Sciences Authority. HSA Updates: HSA Grants Interim Authorisation for Sotrovimab for Treatment of COVID-19 Infection. Accessed July 27, 2021. https://www.hsa.gov.sg/docs/default-source/default-document-library/hsaupdate-sotrovimab_final.pdf
188. U.S. Food & Drug Administration. *Emergency Use*

Authorization 100 - Sotrovimab.; 2022.
189. Iketani1 S, Lihong L, Yicheng G, et al. Antibody Evasion Properties of SARS-CoV-2 Omicron Sublineages. *bioRxiv Prepr.* Published online 2022:12. doi:doi: https://doi.org/10.1101/2022.02.07.479306
190. U.S. Food & Drug Administration. Fact Sheet for Health Care Providers Emergency Use Authorization (EUA) of Bamlanivimab and Etesevimab. Published online 2022:1-45.
191. U.S. Food & Drug Administration. FDA STATEMENT Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Limits Use of Certain Monoclonal Antibodies to Treat COVID-19 Due to the Omicron Variant. Published 2022. https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-limits-use-certain-monoclonal-antibodies-treat-covid-19-due-omicron
192. Health Canada. Drug and vaccine authorizations for COVID-19: List of applications received. Published 2022. https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/covid19-industry/drugs-vaccines-treatments/authorization/applications.html
193. European Medicines Agency. EMA issues advice on use of antibody combination (bamlanivimab / etesevimab). Published 2021. Accessed August 7, 2021. https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-antibody-combination-bamlanivimab-etesevimab
194. Lilly E, Regulatory E, Agency EM. *Withdrawal Letter Ely Lilly.*; 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/withdrawal-letter/withdrawal-letter-bamlanivimab-etesevimab_.pdf
195. European Medicines Agency. Bamlanivimab and etesevimab for COVID-19: Withdrawal from the rolling review process. Published 2021. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/bamlanivimab-etesevimab-covid-19
196. Puslitbang Sumber Daya dan Pelayanan Kesehatan. UJI KLINIK FASE III ACAK TERBUKA MEMBANDINGKAN PEMBERIAN TERAPI TAMBAHAN BAMLANIVIMAB -

ETESIVIMAB PADA STANDARD OF CARE DIBANDINGKAN DENGAN STANDARD OF CARE PADA PASIEN COVID -19 DERAJAT RINGAN SEDANG. Published 2021. https://ina-registry.org/?act=registry_trial_detail&code_trial=142021551111514BZLNAF
197. U.S. Food & Drug Administration. Emergency Use Authorization 094. Published online 2022:1-13.
198. U.S. Food and Drug Administration. FACT SHEET FOR HEALTH CARE PROVIDERS EMERGENCY USE AUTHORIZATION (EUA) OF REGEN-COV (casirivimab and imdevimab). 2022;(January 2022):1-36.
199. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(3):238-251. doi:10.1056/nejmoa2035002
200. Horby PW., Mafham M., Peto L., et al. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to 4 hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, 5 controlled, open-label, platform trial. *medRxiv*. Published online 2021.
201. O'Brien MP, Forleo-Neto E, Musser BJ, et al. Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination for Covid-19 Prevention. *medRxiv*. Published online 2021:2021.06.14.21258567. http://medrxiv.org/content/early/2021/06/17/2021.06.14.21258567.abstract
202. TGA, Therapeutic Goods Administration. TGA Provisional Approval of Roche Products Pty Ltd COVID-19 treatment, casirivimab + imdevimab (RONAPREVE). *1 Desember 2021*. Published online 2021:19-20. https://www.tga.gov.au/media-release/tga-provisional-approval-roche-products-pty-ltd-covid-19-treatment-casirivimab-imdevimab-ronapreve
203. European Medicines Agency. Conditions of Use, Conditions for Distribution, Patients Targeted and Conditions for Safety Monitoring Adressed To Member States for Unauthorised Product: Casirivimab and Imdevimab. 2021;3(2):6.
204. European Medicines Agency. EMA issues advice on use of REGN-COV2 antibody combination (casirivimab / imdevimab). Published 2021. Accessed August 4, 2021. https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-

advice-use-regn-cov2-antibody-combination-casirivimab-imdevimab
205. Regeneron. Japan Becomes First Country to Approve Regeneron Antibody Cocktail (casirivimab and imdevimab) for the Treatment of Mild to Moderate COVID-19 revoked sooner Healthcare providers should review the Fact Sheet for Healthcare Providers for information on th. Published 2021. Accessed July 27, 2021. https://newsroom.regeneron.com/news-releases/news-release-details/japan-becomes-first-country-approve-regeneron-antibody-cocktail
206. Government of Canada. PRODUCT MONOGRAPH INCLUDING PATIENT MEDICATION INFORMATION: Casirivimab and Imdevimab for Injection. 2021;(9 June).
207. Wang G-Q, Zhao L, Wang X, Jiao Y-M, Wang F-S. Diagnosis and Treatment Protocol for COVID-19 Patients (Tentative 8th Edition): Interpretation of Updated Key Points. *Infect Dis Immun*. 2021;1(1):17-19. doi:10.1097/id9.0000000000000002
208. Abani O, Abbas A, Abbas F, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021;397(10285):1637-1645. doi:10.1016/S0140-6736(21)00676-0
209. TGA. TGA Provisional Approval of Roche Products Pty Ltd COVID-19 treatment , tocilizumab (ACTEMRA). 1 Desember 2021. Published 2021. https://www.tga.gov.au/media-release/tga-provisional-approval-roche-products-pty-ltd-covid-19-treatment-tocilizumab-actemra
210. U.S. Food and Drug Administration. Fact Sheet for Healthcare Providers Emergency Use Authorization (EUA) of ACTEMRA (TOcilizumab). Published online 2021. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/index.cfm?action=reporting.home
211. European Medicines Agency (EMA). *Summary of Product Characteristics-RoActemra.*; 2022. doi:10.1201/9780203971093.bmatt
212. EMA. EMA recommends approval for use of RoActemra in adults with severe COVID-19. 6 Desember 2021. Published 2021. https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-

recommends-approval-use-roactemra-adults-severe-covid-19
213. Indian Council of Medical Research. *Clinical Guidance for Management of Adult COVID-19 Patients*.; 2022.
214. Government of India. Ministry of Health and Family Welfare. Clinical management protocol for COVID-19 (In Adults). 6.
215. PMDA. PMDA's Efforts to Combat COVID-19. 21 Januari 2022. Published 2022. https://www.pmda.go.jp/english/about-pmda/0002.html
216. Salama C, Han J, Yau L, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021;384(1):20-30. doi:10.1056/nejmoa2030340
217. The REMAP-CAP Investigators. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(16):1491-1502. doi:10.1056/nejmoa2100433
218. Tatham KC, Shankar-Hari M, Arabi YM. The REMDACTA trial: do interleukin receptor antagonists provide additional benefit in COVID-19? *Intensive Care Med*. 2021;47(11):1315-1318. doi:10.1007/s00134-021-06540-w
219. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized with COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2021;181(1):32-40. doi:10.1001/jamainternmed.2020.6820
220. Rosas IO, Bräu N, Waters M, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021;384(16):1503-1516. doi:10.1056/nejmoa2028700
221. US Food and Drug Agency. *Emergency Use Authorization Actemra (Tocilizumab)*.; 2021.
222. UK Medicine and Healthcare products Regulatory Agency. Interim Clinical Commissioning Policy: Tocilizumab for critically ill patients with COVID-19 pneumonia (adults). Published online 2021:1-5. https://www.cas.mhra.gov.uk/ViewandAcknowledgment/ViewAttachment.aspx?Attachment_id=103773
223. Indonesian Rheumatology Association. *Pemberian*

Tocilizumab (Actemra) Pada Penyakit Inflamasi Dengan Badai Sitokin.
224. Badan POM. *Leaflet Actemra (Tocilizumab). Approved Label*.
225. Pelaia C, Calabrese C, Garofalo E, Bruni A, Vatrella A, Pelaia G. Therapeutic role of tocilizumab in SARS-CoV-2-induced cytokine storm: Rationale and current evidence. *Int J Mol Sci*. 2021;22(6):1-16. doi:10.3390/ijms22063059
226. Derde LPG. Effectiveness of Tocilizumab, Sarilumab, and Anakinra for critically ill patients with COVID-19. The REMAP-CAP COVID-19 Immune Modulation Therapy Domain Randomized Clinical Trial. *medRxiv*. Published online 2021:2021.06.18.21259133. http://medrxiv.org/content/early/2021/06/22/2021.06.18.21259133.abstract
227. Lescure FX, Honda H, Fowler RA, et al. Sarilumab in patients admitted to hospital with severe or critical COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(5):522-532. doi:10.1016/S2213-2600(21)00099-0
228. Domingo P, Mur I, Mateo GM, et al. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group: Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19. *Jama*. 2021;326(6):499. doi:10.1001/jama.2021.11330
229. Sivapalasingam S, Lederer DJ, Bhore R, et al. Efficacy and Safety of Sarilumab in Hospitalized Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis*. Published online 2022. doi:10.1093/cid/ciac153
230. Medicines & Healthcare products Agency Regulatory - MHRA. COVID-19 Therapeutic Alert:Interleukin-6 inhibitors (tocilizumab or sarilumab) for patients admitted to ICU with COVID-19 pneumonia (adults). 2021;CEM/CMO/20(8 January):1-9. https://www.cas.mhra.gov.uk/ViewandAcknowledgment/ViewAlert.aspx?AlertID=103046%0Apapers3://publication/uuid/4F7A09DC-564E-4E49-B94E-F0BED75B34AD
231. Department of Health and Social Care (NHS). Interim Clinical Commissioning Policy: Sarilumab for critically ill patients with COVID-19 pneumonia (adults). 2021;(17 February):1-5.

https://www.cas.mhra.gov.uk/ViewandAcknowledgment/ViewAttachment.aspx?Attachment_id=103774
232. U.S. Food and Drug Administration. Prescribing Information Kevzara (Sarilumab). Published online 2017.
233. US Food and Drug Agency. Fact Sheet for Healthcare Providers: EUA of Baricitinib. *US Food Drug Adm*. 2022;May(May):1-22. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/index.cfm?action=reporting.home
234. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(9):795-807. doi:10.1056/nejmoa2031994
235. US FDA. Prescribing Information OLUMIANT (baricitinib) tablets. *US FDA*. 2022;50(May):1-25. http://pi.lilly.com/us/zyprexa-pi.pdf
236. US Food and Drug Agency. EUA for Olumiant (Baricitinib). Published online 2021. doi:10.1067/men.2000.106173
237. Eli Lilly & Company. Lilly and Incyte announce results from the Phase 3 COV-BARRIER study of baricitinib in hospitalized COVID-19 patients. *News Release*. Published online 2021:8-11. https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lilly-and-incyte-announce-results-phase-3-cov-barrier-study
238. RECOVERY trial. Baricitinib to be investigated as a possible treatment for COVID-19 in the RECOVERY trial. https://www.recoverytrial.net/news/baricitinib-to-be-investigated-as-a-possible-treatment-for-covid-19-in-the-recovery-trial
239. Landray MJ, Horby PW. *New RECOVERY Trial Result: Baricitinib Reduces Deaths in Patients Hospitalised with COVID-19.*; 2022.
240. Landray PMJ, Horby PW. Baricitinib in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised , controlled , open-label , platform trial and updated meta-analysis. *medRxiv Prepr Serv Heal Sci*. Published online 2022. doi:https:doi.org/10.1101/2022.03.02.22271623
241. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Approved Medical Products for COVID-19: Baricitinib. Published 2021. Accessed March 5, 2022. https://www.pmda.go.jp/english/about-pmda/0002.html
242. The European Medicine Agency. COVID-19 treatments:

Baricitinib. Published 2022. Accessed March 5, 2022. https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/covid-19-treatments

243. US Food and Drug Agency. FACT SHEET FOR HEALTHCARE PROVIDERS EMERGENCY USE AUTHORIZATION (EUA) OF BARICITINIB. Published online 2020. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/index.cfm?action=reporting.home
244. Atanu Chandra; Uddalak Chakraborty; Shrestha Ghosh; Sugata Dasgupta; Anticoagulation in COVID-19: current concepts and controversies. doi:DOI: 10.1136/postgradmedj-2021-139923
245. The ATTACC ACTIV-4a and REMAP-CAP Investigator. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with COVID-19. *N Engl J Med*. Published online 2021:1-13. doi:10.1056/nejmoa2105911
246. The REMAP-CAP ACTIV-4a and ATTACC Investigator. Therapeutic Anticoagulation in Critically Ill Patients with Covid-19 – Preliminary Report. *N Engl J Med.*:2021.03.10.21252749. doi:10.1056/NEJMoa2103417
247. Talasaz AH, Sadeghipour P, Kakavand H, et al. Recent Randomized Trials of Antithrombotic Therapy for Patients With COVID-19: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(15):1903-1921. doi:10.1016/j.jacc.2021.02.035
248. Lisa K. Moores; Tobias Tritschler; Shari Brosnahan; Marc Carrier; Jacob F. Collen; Kevin Doerschug; Aaron B. Holley; David Jimenez; Gregoire Le Gal; Parth Rali; Philip Wells. CHEST: Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019. 2020;(January). doi:https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.05.559
249. Gozzo L, Viale P, Longo L, Vitale DC, Drago F. The Potential Role of Heparin in Patients With COVID-19: Beyond the Anticoagulant Effect. A Review. *Front Pharmacol*. 2020;11(August):1-8. doi:10.3389/fphar.2020.01307
250. Badan POM. *Leaflet Inviclot Larutan Injeksi 5000 IU. Approved Label*.

251. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants - Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2 SUPPL.):e24S-e43S. doi:10.1378/chest.11-2291
252. Badan POM. Lovenox Larutan injeksi 4000 IU,0.4 mL_Enoksaparin Natrium_DKI0185600143A1_2019(1).pdf.
253. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020;191(April):145-147. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.013
254. Shi C, Ph D, Wang C, Wang H, Yang C. Clinical observations of low molecular weight heparin in relieving inflammation in COVID-19 patients : A retrospective cohort study. Published online 2020.
255. Lemos ACB, do Espírito Santo DA, Salvetti MC, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for severe COVID-19: A randomized phase II clinical trial (HESACOVID). *Thromb Res*. 2020;196(September):359-366. doi:10.1016/j.thromres.2020.09.026
256. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, et al. CHEST: Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019. *Chest*. 2020;158(January):1143-1163. doi:https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.05.559
257. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41. doi:10.1159/000180580
258. Capell WH, Barnathan ES, Piazza G, et al. Rationale and design for the study of rivaroxaban to reduce thrombotic events, hospitalization and death in outpatients with COVID-19: The PREVENT-HD study. *Am Heart J*. 2021;235:12-23. doi:10.1016/j.ahj.2021.02.001
259. Ramacciotti E, Barile Agati L, Calderaro D, et al. Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalisation for COVID-19 (MICHELLE): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2022;399(10319):50-59. doi:10.1016/S0140-6736(21)02392-8

260. Janssen Research & Development. A Study Of Rivaroxaban To Reduce The Risk Of Major Venous And Arterial Thrombotic Events, Hospitalization And Death In Medically Ill Outpatients With Acute, Symptomatic Coronavirus Disease 2019 ({COVID}-19) Infection. *NCT04508023*. Published online 2021. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04508023
261. Lopes RD, de Barros e Silva PGM, Furtado RHM, et al. 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*. 2021;397(10291):2253-2263. doi:10.1016/S0140-6736(21)01203-4
262. BPOM. Label Informasi Xarelto Film-coated tablet. Published online 2020.
263. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, et al. Thromboprophylaxis in Patients With COVID-19: A Brief Update to the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2022;0(0):1-13. doi:10.1016/J.CHEST.2022.02.006
264. Prandoni P, Cattelan AM, Carrozzi L, et al. The hazard of fondaparinux in non-critically ill patients with COVID-19: Retrospective controlled study versus enoxaparin. *Thromb Res*. 2020;196(August):395-397. doi:10.1016/j.thromres.2020.09.024
265. Russo V, Cardillo G, Viggiano GV, et al. Fondaparinux Use in Patients With COVID-19: A Preliminary Multicenter Real-World Experience. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2020;76(4):369-371. doi:10.1097/FJC.0000000000000893
266. Russo V, Cardillo G, Viggiano GV, et al. Thromboprofilaxys With Fondaparinux vs. Enoxaparin in Hospitalized COVID-19 Patients: A Multicenter Italian Observational Study. *Front Med*. 2020;7(November):4-8. doi:10.3389/fmed.2020.569567
267. Avruscio G, Camporese G, Campello E, et al. COVID-19 and Venous Thromboembolism in Intensive Care or Medical Ward. *Clin Transl Sci*. 2020;13(6):1108-1114. doi:10.1111/cts.12907
268. DeSancho MT. Anticoagulation in Critically Ill Patients With COVID-19 (The IMPACT Trial) (IMPACT). Weill Medical

College of Cornell University. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04406389?cond=Covid19&intr=fondaparinux&draw=2&rank=2
269. Juni P, Negri EM, Souza HP de, Rahhal H. A Pragmatic Randomized Controlled Trial of Therapeutic Anticoagulation Versus Standard Care as a Rapid Response to COVID-19 Pandemic. *NCT04444700*. Published online 2020. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04444700
270. Marongiu F, Barcellona D. Fondaparinux: Should It Be Studied in Patients with COVID-19 Disease? *Lett to Ed*. Published online 2020:E300-e302.
271. Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E, Poulakou G, Stergiou GS, Syrigos K. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. *Br J Haematol*. 2020;189(5):846-847. doi:10.1111/bjh.16727
272. BPOM. Label Informasi Arixtra 2.5 mg.
273. World Health Organization. Antimicrobial resistance. Published 2020. Accessed July 23, 2021. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance
274. Sieswerda E, de Boer MGJ, Bonten MMJ, et al. Recommendations for antibacterial therapy in adults with COVID-19 – an evidence based guideline. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(1):61-66. doi:10.1016/j.cmi.2020.09.041
275. Badan POM. *Leaflet Zithromax. Approved Label*.
276. Badan POM. *Leaflet CRAVIT IV. Approved Label*.
277. Badan POM. *Leaflet Meropenem Trihydrate. Approved Label*.
278. U.S. Food and Drug Administration. *Leaflet Merrem. Approved Label*.
279. Badan POM. *Leaflet Cefotaxime Sodium. Approved Label*.
280. Badan POM. *Leaflet Ceftrimet. Approved Label*.
281. Padrid P, Church DB. *Drugs Used in the Management of Respiratory Diseases*. Second Edi. Elsevier Ltd; 2008. doi:10.1016/B978-070202858-8.50020-8
282. World Health Organization. *World Health Organization. Recommendations for Management of Common Childhood Conditions: Newborn Conditions, Dysentery, Pneumoniae, Oxygen Use and Delivery, Common Causes of Fever, Severe*

Acute Malnutrition and Supportive Care. Vol 5.; 2012.
283. Munson Healthcare. Inhalation Therapy for Suspected COVID-19 Patients. 2020;(17 March). https://www.munsonhealthcare.org/media/file/Physician Services/COVID19/Communications/Inhalation Therapy for Suspected COVID-19 Patients.pdf
284. Badan POM. *Leaflet Salbutamol Sulfate Sirup. Approved Label*.
285. Badan POM. *Leaflet Salbutamol Sulfate Tablet. Approved Label*.
286. Badan POM. *Leaflet Velutine. Approved Label*.
287. Badan POM. *Leaflet Sedacum. Approved Label*.; 2019.
288. Roland K, Markus M. COVID-19 pandemic: Palliative care for elderly and frail patients at home and in residential and nursing homes. *Swiss Med Wkly*. 2020;150(13-14):0-1. doi:10.4414/smw.2020.20235
289. Shuijiang C, Lulu W, Difei C, et al. Bronchoscope-guided tracheal intubation of a new type of coronavirus pneumonia under the three-level protection of a positive-pressure hood : 2020;2019.
290. Brunton L, Parker K, Blumenthal D, Buxton I. *Goodman & Gilman's: Manual of Pharmacology and Therapeutics*. Vol 95.; 2008.
291. Aldini G, Altomare A, Baron G, et al. N-Acetylcysteine as an antioxidant and disulphide breaking agent: the reasons why. *Free Radic Res*. 2018;52(7):751-762. doi:10.1080/10715762.2018.1468564
292. Ervilla Dass. Brief Review of N-Acetylcysteine As Antiviral Agent: Potential Application in Covid-19. *J Biomed Pharm Res*. 2020;9(3):69-73. doi:10.32553/jbpr.v9i3.764
293. Badan POM. *Leaflet Fluimucil. Approved Label*.
294. Badan POM. Imunoglobulin Normal. Accessed July 23, 2021. http://pionas.pom.go.id/ioni/bab-14-produk-imunologis-dan-vaksin/145-imunoglobulin/imunoglobulin-normal-globulin-gamma
295. Xiang H, Cheng X, Li Y, Lu W, Zhang Q. Efficacy of IVIG (intravenous immunoglobulin) for corona virus disease 2019 (COVID-19): A Meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2021;102(January):319-326.
296. Liu J, Chen Y, Li R, et al. Intravenous immunoglobulin treatment for patients with severe COVID-19: a

retrospective multicentre study. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(10):1488-1493. doi:10.1016/j.cmi.2021.05.012
297. Polizzotto MN, Nordwall J, Babiker AG, et al. Hyperimmune immunoglobulin for hospitalised patients with COVID-19 (ITAC): a double-blind, placebo-controlled, phase 3, randomised trial. *Lancet*. 2022;399(10324):530-540. doi:10.1016/S0140-6736(22)00101-5
298. Badan POM. Imunoglobulin. Accessed July 31, 2021. http://pionas.pom.go.id/monografi/imunoglobulin
299. Drugbank. Human immunoglobulin G.
300. Badan POM. *Leaflet Octagam. Approved Label*.
301. Samsonraj RM, Raghunath M, Nurcombe V, Hui JH, van Wijnen AJ, Cool SM. Concise Review: Multifaceted Characterization of Human Mesenchymal Stem Cells for Use in Regenerative Medicine. *Stem Cells Transl Med*. 2017;6(12):2173-2185. doi:10.1002/sctm.17-0129
302. Li N, Hua J. Interactions between mesenchymal stem cells and the immune system. *Cell Mol Life Sci*. 2017;74(13):2345-2360. doi:10.1007/s00018-017-2473-5
303. Clinicaltrials.gov. On-going Clinical Trial of Mesenchymal Stem Cell. Published 2022. Accessed April 28, 2022. https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19&term=mesenchymal+stem+cells&cntry=&state=&city=&dist=&Search=Search
304. Li S, Zhu H, Zhao M, et al. When stem cells meet COVID-19: recent advances, challenges and future perspectives. *Stem Cell Res Ther*. 2022;13(1):1-16. doi:10.1186/s13287-021-02683-1
305. Xu R, Feng Z, Wang FS. Mesenchymal stem cell treatment for COVID-19. *eBioMedicine*. 2022;77(Figure 1):103920. doi:10.1016/j.ebiom.2022.103920
306. Clinicaltrials.gov. Administration of Allogenic UC-MSCs as Adjuvant Therapy for Critically-Ill COVID-19 Patients.
307. Dilogo IH, Aditianingsih D, Sugiarto A, et al. Umbilical cord mesenchymal stromal cells as critical COVID-19 adjuvant therapy: A randomized controlled trial. *Stem Cells Transl Med*. 2021;10(9):1279-1287. doi:10.1002/sctm.21-0046
308. Moll G, Drzeniek N, Kamhieh-Milz J, Geissler S, Volk HD, Reinke P. MSC Therapies for COVID-19: Importance of Patient Coagulopathy, Thromboprophylaxis, Cell Product Quality and Mode of Delivery for Treatment Safety and

Efficacy. *Front Immunol*. 2020;11(May):1-10. doi:10.3389/fimmu.2020.01091
309. Integrative Medicine Center of Western Colorado. Consent for Stem Cell Therapy. Published 2020. Accessed July 27, 2021. https://imcwc.com/html5-blank/stem-cell-informed-consent/
310. Soetjahjo B. Allogenic UCMSCs as Adjuvant Therapy for Severe COVID-19 Patients (UCMSC). Published 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05132972
311. Leng Z, Zhu R, Hou W, et al. Transplantation of ACE2-Mesenchymal stem cells improves the outcome of patients with covid-19 pneumonia. *Aging Dis*. 2020;11(2):216-228. doi:10.14336/AD.2020.0228
312. Liang B, Chen J, Li T, et al. Clinical remission of a critically ill COVID-19 patient treated by human umbilical cord mesenchymal stem cells: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(31):e21429. doi:10.1097/MD.0000000000021429
313. Feng Y, Huang J, Wu J, et al. Safety and feasibility of umbilical cord mesenchymal stem cells in patients with COVID-19 pneumonia: A pilot study. *Cell Prolif*. 2020;53(12):1-8. doi:10.1111/cpr.12947
314. Guo Z, Chen Y, Luo X, He X, Zhang Y, Wang J. Administration of umbilical cord mesenchymal stem cells in patients with severe COVID-19 pneumonia. *Crit Care*. 2020;24(1):1-3. doi:10.1186/s13054-020-03142-8
315. Shu L, Niu C, Li R, et al. Treatment of severe COVID-19 with human umbilical cord mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res Ther*. 2020;11(1):1-11. doi:10.1186/s13287-020-01875-5
316. Meng F, Xu R, Wang S, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cell therapy in patients with COVID-19: a phase 1 clinical trial. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1). doi:10.1038/s41392-020-00286-5
317. Shi L, Huang H, Lu X, et al. Effect of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells on lung damage in severe COVID-19 patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1). doi:10.1038/s41392-021-00488-5
318. Lanzoni G, Linetsky E, Correa D, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cells for COVID-19 acute respiratory

distress syndrome: A double-blind, phase 1/2a, randomized controlled trial. *Stem Cells Transl Med*. 2021;10(5):660-673. doi:10.1002/sctm.20-0472
319. Sánchez-Guijo F, García-Arranz M, López-Parra M, et al. Adipose-derived mesenchymal stromal cells for the treatment of patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia requiring mechanical ventilation. A proof of concept study. *EClinicalMedicine*. 2020;25. doi:10.1016/j.eclinm.2020.100454
320. Sengupta V, Sengupta S, Lazo A, Woods P, Nolan A, Bremer N. Exosomes Derived from Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells as Treatment for Severe COVID-19. *Stem Cells Dev*. 2020;29(12):747-754. doi:10.1089/scd.2020.0080
321. Tang L, Jiang Y, Zhu M, et al. Clinical study using mesenchymal stem cells for the treatment of patients with severe COVID-19. *Front Med*. 2020;14(5):664-673. doi:10.1007/s11684-020-0810-9
322. Xu X, Jiang W, Chen L, et al. Evaluation of the safety and efficacy of using human menstrual blood-derived mesenchymal stromal cells in treating severe and critically ill COVID-19 patients: An exploratory clinical trial. *Clin Transl Med*. 2021;11(2). doi:10.1002/ctm2.297
323. Hashemian SMR, Aliannejad R, Zarrabi M, et al. Mesenchymal stem cells derived from perinatal tissues for treatment of critically ill COVID-19-induced ARDS patients: a case series. *Stem Cell Res Ther*. 2021;12(1):1-12. doi:10.1186/s13287-021-02165-4
324. Adas G, Cukurova Z, Yasar KK, et al. The Systematic Effect of Mesenchymal Stem Cell Therapy in Critical COVID-19 Patients: A Prospective Double Controlled Trial. *Cell Transplant*. 2021;30:1-14. doi:10.1177/09636897211024942
325. O. Ercelen N, Pekkoc-Uyanik KC, Alpaydin N, Gulay GR, Simsek M. Clinical experience on umbilical cord mesenchymal stem cell treatment in 210 severe and critical COVID-19 cases in Turkey. *Stem Cell Rev Reports*. 2021;17(5):1917-1925. doi:10.1007/s12015-021-10214-x
326. Zhu R, Yan T, Feng Y, et al. Mesenchymal stem cell treatment improves outcome of COVID-19 patients via multiple immunomodulatory mechanisms. *Cell Res*. 2021;31(12):1244-1262. doi:10.1038/s41422-021-00573-

y
327. Centers for Disease Control and Prevention. Stem Cell and Exosome Products. Published 2020. Accessed July 23, 2021. https://www.cdc.gov/hai/outbreaks/stem-cell-products.html
328. Badan POM. Approved label Thiamine HCl. Published online 2018.
329. Al Sulaiman K, Aljuhani O, Al Dossari M, et al. Evaluation of thiamine as adjunctive therapy in COVID-19 critically ill patients: a two-center propensity score matched study. *Crit Care*. 2021;25(1):1-8. doi:10.1186/s13054-021-03648-9
330. Oliviera M, Irikura S, de Barros Lourenco F, Shinsato M, Irikura T. Encephalopathy responsive to thiamine in severe COVID-19 patients. *Elsevier*. Published online 2021:1-4.
331. Vatsalya V, Li F, Frimodig J, et al. Repurposing Treatment of Wernicke–Korsakoff Syndrome for Th-17 Cell Immune Storm Syndrome and Neurological Symptoms in COVID-19: Thiamine Efficacy and Safety, In-Vitro Evidence and Pharmacokinetic Profile. *Front Pharmacol*. 2021;11(March):1-12. doi:10.3389/fphar.2020.598128
332. Fresenius Kabi USA LLC. Product Information Thiamine HCl USP - Injection. 2019;(October). https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=ca4899c6-cea1-48d6-b0ae-9efcf67f6fcb
333. Tóth SZ, Lorincz T, Szarka A. Concentration Does Matter: The Beneficial and Potentially Harmful Effects of Ascorbate in Humans and Plants. *Antioxidants Redox Signal*. 2018;29(15):1516-1533. doi:10.1089/ars.2017.7125
334. Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacogn Rev*. 2010;4(8):118-126. doi:10.4103/0973-7847.70902
335. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines.*; 2021. https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/
336. Ang A, Pullar JM, Currie MJ, Vissers MCM. Vitamin C and immune cell function in inflammation and cancer. *Biochem Soc Trans*. 2018;46(5):1147-1159. doi:10.1042/BST20180169
337. Carr AC, Maggini S. Vitamin C and immune function. *Nutrients*. 2017;9(11):1-25. doi:10.3390/nu9111211

338. Hemilä H. Vitamin C and infections. *Nutrients*. 2017;9(4). doi:10.3390/nu9040339
339. Hemilä H. Vitamin C and SARS coronavirus. *J Antimicrob Chemother*. 2003;52(6):1049-1050. doi:10.1093/jac/dkh002
340. Clinicaltrials.gov. On-going clinical trial of Vitamin C.
341. Cheng RZ, Kogan M, Davis D. Ascorbate as Prophylaxis and Therapy for COVID-19—Update From Shanghai and U.S. Medical Institutions. *Glob Adv Heal Med*. 2020;9:216495612093476. doi:10.1177/2164956120934768
342. Fowler AA, Truwit JD, Hite RD, et al. Effect of Vitamin C Infusion on Organ Failure and Biomarkers of Inflammation and Vascular Injury in Patients with Sepsis and Severe Acute Respiratory Failure: The CITRIS-ALI Randomized Clinical Trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2019;322(13):1261-1270. doi:10.1001/jama.2019.11825
343. Fowler AA, Syed AA, Knowlson S, et al. Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis. *J Transl Med*. 2014;12(1):1-10. doi:10.1186/1479-5876-12-32
344. Patel V, Dial K, Wu J, et al. Dietary antioxidants significantly attenuate hyperoxia-induced acute inflammatory lung injury by enhancing macrophage function via reducing the accumulation of airway HMGB1. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3):1-18. doi:10.3390/ijms21030977
345. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(1). doi:10.1002/14651858.CD000980.pub4
346. Feyaerts AF, Luyten W. Vitamin C as prophylaxis and adjunctive medical treatment for COVID-19? *Nutrition*. 2020;79-80. doi:10.1016/j.nut.2020.110948
347. Marik PE, Kory P, Varon J, Iglesias J, Meduri GU. MATH+ protocol for the treatment of SARS-CoV-2 infection: the scientific rationale. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021;19(2):129-135. doi:10.1080/14787210.2020.1808462
348. Kementerian Kesehatan. *Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/Menkes/5671/2021 Tentang Manajemen Klinis Tata Laksana Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) Di Fasilitas Pelayanan*

Kesehatan.; 2021.
349. Abdullah M, Jamil RT, Attia FN. Vitamin C (Ascorbic Acid). *StatPearls Publ.* 2021;(15 June). https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499877/
350. Clinicaltrials.gov. Lessening Organ Dysfunction With VITamin C (LOVIT). Published 2021. Accessed August 28, 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03680274
351. Clinicaltrials.gov. International ALLIANCE Study of Therapies to Prevent Progression of COVID-19. Published 2021. Accessed August 28, 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04395768
352. Clinicaltrials.gov. Use of Ascorbic Acid in Patients With COVID 19. Published 2020. Accessed August 28, 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04323514
353. National Institutes of Health. NIH Office of Dietary Supplements: Vitamin C. Accessed August 28, 2021. https://ods.od.nih.gov/factsheets/Magnesium-HealthProfessional/
354. WebMD. Vitamin C (Ascorbic Acid). Accessed August 28, 2021. http://www.webmd.com/vitamins-supplements/ingredientmono-964-vitamin+a.aspx?activeIngredientId=964&activeIngredientName=vitamin+a&source=1
355. Holick MF. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 1995;61(3 Suppl):638S—645S. doi:10.1093/ajcn/61.3.638s
356. National Institutes of Health. NIH Office of Dietary Supplements: Vitamin D. Office. Accessed August 28, 2021. https://ods.od.nih.gov/factsheets/Magnesium-HealthProfessional/
357. Dankers W, Colin EM, van Hamburg JP, Lubberts E. Vitamin D in autoimmunity: Molecular mechanisms and therapeutic potential. *Front Immunol.* 2017;7(JAN). doi:10.3389/fimmu.2016.00697
358. Mohan M, Cherian JJ, Sharma A. Exploring links between Vitamin D deficiency and covid-19. *PLoS Pathog.* 2020;16(9):1-6. doi:10.1371/journal.ppat.1008874
359. Gruber-Bzura BM. Vitamin D and influenza—Prevention or therapy? *Int J Mol Sci.* 2018;19(8). doi:10.3390/ijms19082419

360. Hewison M. Vitamin D and immune function: An overview. *Proc Nutr Soc*. 2012;71(1):50-61. doi:10.1017/S0029665111001650
361. Barlow PG, Svoboda P, Mackellar A, et al. Antiviral activity and increased host defense against influenza infection elicited by the human cathelicidin LL-37. *PLoS One*. 2011;6(10). doi:10.1371/journal.pone.0025333
362. Zhao Y, Ran Z, Jiang Q, et al. Vitamin D Alleviates Rotavirus Infection through a Microrna-155-5p Mediated Regulation of the TBK1/IRF3 Signaling Pathway In Vivo and In Vitro. *Int J Mol Sci*. 2019;20(14). doi:10.3390/ijms20143562
363. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: Systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017;356. doi:10.1136/bmj.i6583
364. Laird E, Rhodes J, Kenny RA. Vitamin d and inflammation-potential implications for severity of COVID-19. *Ir Med J*. 2020;113(6):1-3.
365. Bergman P. The link between vitamin D and COVID-19: distinguishing facts from fiction. *J Intern Med*. 2021;289(1):131-133. doi:10.1111/joim.13158
366. Badan POM. *Leaflet HiD 1000 IU Dan HiD 5000. Approved Label.*; 2020.
367. Badan POM. Keputusan Kepala Badan POM Nomor HK.02.01.1.2.08.20.385 Tahun 2020 tentang Penetapan Vitamin D 1000 IU sebagai Suplemen Kesehatan.pdf.
368. Holvik K, Meyer HE, Madar AA, Brustad M. High-dosage vitamin D supplements are unnecessary. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2019;139(7).
369. Martineau AR, Forouhi NG. Vitamin D for COVID-19: a case to answer? *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(9):735-736. doi:10.1016/S2213-8587(20)30268-0
370. Institute of Medicine of the National Academics. *Dietary Reference Intakes (DRI) for Calcium and Vitamin D*. Vol 356. National Academic Press; 2011. doi:10.1016/j.crma.2018.11.003
371. Biesalski HK. Vitamin D deficiency and co-morbidities in COVID-19 patients – A fatal relationship? *NFS J*. 2020;20(January):10-21. doi:10.1016/j.nfs.2020.06.001

372. Badan POM. Buku saku suplemen kesehatan untuk memelihara daya tahan tubuh dalam menghadapi COVID-19. *Badan Pengawas Obat dan Makanan*. Published online 2020. doi:ISBN 978-602-415-017-4.
373. Thomas S, Patel D, Bittel B, et al. Effect of High-Dose Zinc and Ascorbic Acid Supplementation vs Usual Care on Symptom Length and Reduction among Ambulatory Patients with SARS-CoV-2 Infection: The COVID A to Z Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2021;4(2):1-10. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.0369
374. Badan POM. Approved label Zinkid. *Badan Pengawas Obat dan Makanan*. Published online 2020.
375. Kementerian Kesehatan RI. Peraturan Menteri Kesehatan RI Nomor 28 Tahun 2019 tentang Angka Kecukupan Gizi yang Dianjurkan untuk Masyarakat Indonesia. Published online 2019.
376. Kumar A, Kubota Y, Chernov M, Kasuya H. Potential role of zinc supplementation in prophylaxis and treatment of COVID-19. *Elsevier*. 2020;(January):1-4.
377. Badan POM. L-Zinc Approved Label. Published online 2021.
378. Razzaque MS. COVID-19 pandemic: Can zinc supplementation provide an additional shield against the infection? *Comput Struct Biotechnol J*. 2021;19:1371-1378. doi:10.1016/j.csbj.2021.02.015

1500533
HALOBPOM

BPOM
Jl. Percetakan Negara 23
Jakarta Pusat 10560

021 4244691
halobpom@pom.go.id
www.pom.go.id
@bpom_ri
BPOM RI

ISBN 978-602-415-089-1 (PDF)

9 786024 150891

ISBN 978-602-415-088-4

9 786024 150884