BADAN POM

BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN

Jl. Percetakan Negara No. 23 Jakarta Pusat 10560 Indonesia
Telp. (021) 4244691, 4209221, 4263333, 4244755, 4241781, 4244819, Fax : 4245139
Email : halobpom@pom.go.id ; Website : www.pom.go.id

KEPUTUSAN KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA
NOMOR HK.02.02.1.2.10.21.414 TAHUN 2021
TENTANG
PENETAPAN INFORMATORIUM OBAT *CORONA VIRUS DISEASE* 2019 (COVID-19) DI INDONESIA EDISI 3

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA,

Menimbang : a. bahwa *Corona Virus Disease* 2019 (COVID-19) telah dinyatakan sebagai pandemi global oleh Organisasi Kesehatan Dunia (*World Health Organization*/WHO) serta telah dinyatakan sebagai bencana non alam berupa wabah/pandemi di Indonesia;

b. bahwa untuk menyelaraskan ketentuan mengenai informatorium obat *Corona Virus Disease* 2019 (COVID-19) di Indonesia dengan dinamika dan perkembangan penelitian obat *Corona Virus Disease* 2019 (COVID-19) serta tata laksana penanganan *Corona Virus Disease* 2019 (COVID-19) baik di tingkat nasional maupun internasional, perlu dilakukan penyesuaian secara komprehensif terhadap informatorium obat *Corona Virus Disease* 2019 (COVID-19) di Indonesia;

c. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud dalam huruf a, dan huruf b, perlu menetapkan Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan tentang Penetapan Informatorium Obat *Corona Virus Disease* 2019 (COVID-19) di Indonesia Edisi 3;

Mengingat : 1. Undang-Undang Nomor 4 Tahun 1984 tentang Wabah Penyakit Menular (Lembaran Negara Republik Tahun 1984 Nomor 20, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 3273);

2. Undang-Undang Nomor 24 Tahun 2007 tentang Penanggulangan Bencana (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2007 Nomor 66, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 4723);
3. Undang-Undang Nomor 36 Tahun 2009 tentang Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2009 Nomor 144, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5063);
4. Undang-Undang Nomor 44 Tahun 2009 tentang Rumah Sakit (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2009 Nomor 153, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5072);
5. Undang-Undang Nomor 6 Tahun 2018 tentang Kekarantinaan Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Lembaran Peraturan Tahun 2018 Nomor 128, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 6236);
6. Peraturan Pemerintah Nomor 40 Tahun 1991 tentang Penanggulangan Wabah Penyakit Menular (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 1991 Nomor 49, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 3447);
7. Peraturan Pemerintah Nomor 72 Tahun 1998 tentang Pengamanan Sediaan Farmasi dan Alat Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 1998 Nomor 138, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 3781);
8. Peraturan Presiden Nomor 80 Tahun 2017 tentang Badan Pengawas Obat dan Makanan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2017 Nomor 180);
9. Peraturan Presiden Nomor 82 Tahun 2020 tentang Komite Penanganan *Corona Virus Disease* 2019 (COVID-19) dan Pemulihan Ekonomi Nasional (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2020 Nomor 178)

sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Presiden Nomor 108 Tahun 2020 tentang Perubahan atas Peraturan Presiden Nomor 82 Tahun 2020 tentang Komite Penanganan *Corona Virus Disease* 2019 (COVID-19) dan Pemulihan Ekonomi Nasional (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2020 Nomor 256);

10. Keputusan Presiden Nomor 11 Tahun 2020 tentang Penetapan Kedaruratan Kesehatan Masyarakat *Corona Virus Disease* 2019;
11. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 1501/MENKES/Per/2010 tentang Jenis Penyakit Menular Tertentu yang dapat Menimbulkan Wabah dan Upaya Penanggulangan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2010 Nomor 503);
12. Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 21 Tahun 2020 tentang Organisasi dan Tata Kerja Badan Pengawas Obat dan Makanan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2020 Nomor 1002);
13. Keputusan Menteri Kesehatan Nomor HK.01.07/MENKES/104/2020 tentang Penetapan Infeksi *Novel Coronavirus* (Infeksi 2019-nCoV) sebagai Penyakit yang dapat Menimbulkan Wabah dan Upaya Penanggulangannya;
14. Keputusan Menteri Kesehatan Nomor HK.01.07/MENKES/5671/2021 tentang Manajemen Klinis Tata Laksana *Corona Virus Disease* 2019 (COVID-19) di Fasilitas Pelayanan Kesehatan;

MEMUTUSKAN:

Menetapkan : KEPUTUSAN KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN TENTANG PENETAPAN INFORMATORIUM OBAT *CORONA VIRUS DISEASE* 2019 (COVID-19) DI INDONESIA EDISI 3.

Kesatu : Menetapkan Informatorium Obat *Corona Virus Disease* 2019 (COVID-19) di Indonesia Edisi 3 sebagaimana tercantum dalam Lampiran yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Keputusan ini.

Kedua : Informatorium Obat *Corona Virus Disease* 2019 (COVID-19) sebagaimana dimaksud dalam diktum Kesatu dapat digunakan sebagai acuan bagi tenaga kesehatan di sarana pelayanan kesehatan mengenai informasi obat dalam rangka penanganan *Corona Virus Disease* 2019 (COVID-19).

Ketiga : Informatorium Obat *Corona Virus Disease* 2019 (COVID-19) di Indonesia Edisi 3 sebagaimana dimaksud dalam diktum Kesatu disusun berdasarkan:

a. jurnal ilmiah;
b. manajemen klinis tata laksana *Corona Virus Disease* 2019 (COVID-19) di fasilitas pelayanan kesehatan;
c. pedoman tata laksana global; dan
d. keputusan regulatori di beberapa negara dalam upaya pengobatan *Corona Virus Disease* 2019 (COVID-19).

Keempat : Keputusan ini ditetapkan dengan memperhatikan Instruksi Presiden Nomor 4 Tahun 2019 tentang Peningkatan Kemampuan dalam Mencegah, Mendeteksi, dan Merespons Wabah Penyakit, Pandemi Global, dan Kedaruratan Nuklir, Biologi, dan Kimia.

Kelima : Pada saat Keputusan ini mulai berlaku, Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.02.02.1.3.01.21.64 Tahun 2020 tentang Penetapan Informatorium Obat *Corona Virus Disease* 2019 (COVID-19) di Indonesia Edisi 2, dicabut dan dinyatakan tidak berlaku.

Keenam : Keputusan ini mulai berlaku pada tanggal ditetapkan.

Ditetapkan di Jakarta
pada tanggal 7 Oktober 2021

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA,

PENNY K. LUKITO

BADAN POM

INFORMATORIUM OBAT COVID-19 DI INDONESIA

Edisi 3



BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA

SEPTEMBER 2021

LAMPIRAN
KEPUTUSAN KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA
NOMOR HK.02.02.1.2.10.21.414 TAHUN 2021
TENTANG
PENETAPAN INFORMATORIUM OBAT *CORONA VIRUS DISEASE* 2019 (COVID-19) DI INDONESIA EDISI 3

BADAN POM

INFORMATORIUM OBAT COVID-19 DI INDONESIA Edisi 3

BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA

September 2021

INFORMATORIUM
OBAT COVID-19 DI INDONESIA

BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA

ISBN 978-602-415-069-3

Edisi 3
Cetakan Pertama
September 2021

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

Puji dan syukur kami panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa atas berkat dan karunia-Nya sehingga BPOM dapat menyelesaikan penyusunan Informatorium Obat COVID-19 di Indonesia Edisi 3 sebagai salah satu upaya untuk menyediakan informasi terkini terkait obat yang digunakan dalam penanganan COVID-19 di Indonesia.

Pandemi *Coronavirus Disease* 2019 (COVID-19) sudah berlangsung selama lebih dari 1 (satu) tahun sejak dinyatakan oleh *World Health Organization* (WHO) pada bulan Maret 2020. Namun, berbagai negara masih terus berupaya untuk dapat menanggulangi pandemi tersebut, berbekal dengan ilmu pengetahuan dan teknologi kesehatan yang terus berkembang, termasuk dalam menghadapi varian baru virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*-2 (SARS-CoV-2). Per 7 September 2021, COVID-19 telah menyebar ke 223 negara, menginfeksi lebih dari 200 juta orang, dan menyebabkan kematian pada hampir 4,5 juta orang. Kondisi COVID-19 di Indonesia juga menjadi perhatian dunia mengingat terjadinya peningkatan kasus pada periode Juni hingga Juli 2021. Kasus konfirmasi COVID-19 di Indonesia pada tanggal yang sama menunjukkan jumlah total melebihi 4 juta kasus dan menyebabkan kematian pada lebih dari 130 ribu jiwa.

Dalam rangka penyusunan dan penyebaran informasi bagi pemangku kepentingan, terutama kalangan tenaga kesehatan, terkait obat-obat utama untuk penanganan COVID-19, BPOM menyusun dan menerbitkan Informatorium Obat COVID-19 di Indonesia. Edisi pertama Informatorium Obat COVID-19 di Indonesia diterbitkan pada awal pandemi di Indonesia, yaitu bulan Maret 2020, Edisi 2 diterbitkan pada bulan November 2020, dan Edisi 3 ini pada bulan September 2021.

Perkembangan penelitian obat uji COVID-19 yang dilakukan di berbagai negara, termasuk Indonesia, sangatlah dinamis. Di samping itu, ilmu pengetahuan yang lebih

mendalam terkait karakteristik SARS-CoV-2 dan berbagai varian yang muncul di beberapa negara juga telah banyak dipelajari dan dipublikasikan. Oleh karena itu, informasi pada Informatorium Obat COVID-19 di Indonesia perlu terus diperbarui sehingga seluruh pemangku kepentingan, dapat memperoleh akses informasi terkini, terutama tenaga kesehatan yang secara langsung memberikan perawatan pada pasien COVID-19 dan memerlukan informasi obat tersebut.

Pembaruan Informatorium Obat COVID-19 di Indonesia juga sejalan dengan informasi yang tercantum dalam Manajemen Klinis Tata Laksana COVID-19 di Fasilitas Pelayanan Kesehatan (Fasyankes) yang diterbitkan pada tanggal 19 Agustus 2021, serta memperhatikan pedoman serupa yang diterbitkan oleh beberapa negara lain dengan sistem kesehatan yang sudah mapan. Hal tersebut menjadi dasar dalam penyusunan Informatorium Obat COVID-19 di Indonesia agar tetap relevan dan dapat dimanfaatkan secara optimal oleh berbagai pemangku kepentingan.

Sebagai penutup, kami sampaikan penghargaan dan terima kasih kepada seluruh Tim Ahli yang mewakili berbagai profesi di bidang kesehatan atas kontribusi signifikan yang diberikan, sehingga Informatorium Obat COVID-19 Edisi 3 dapat disusun dan diselesaikan sesuai dengan target yang telah ditetapkan. Dengan diterbitkannya Informatorium Obat COVID-19 Edisi 3 ini, kami mengharapkan informasi yang disampaikan dapat memberikan manfaat optimal dalam upaya penanggulangan COVID-19 di Indonesia.

Jakarta, 30 September 2021
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 : Dr. Dra. L. Rizka Andalucia, 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
9. Dra. Retno Tyas Utami, M.Epid, Apt
10. Dr. dr. Lugyanti Sukrisman, SpPD-KHOM
11. Dr. dr. Sally Aman Nasution, SpPD, K-KV, FINASIM, FACP

Anggota :

1. Dra. Togi J. Hutadjulu, MHA, Apt
2. Dra. Tri Asti Isnariani, M.Pharm, Apt
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. Hanny Musytika, S.Si, Apt, MPH
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* 11
BAB III TATA LAKSANA PENGOBATAN PASIEN COVID-19 22
A. UMUM 22
B. PERHATIAN KHUSUS PENGGUNAAN OBAT UNTUK COVID-19 DI INDONESIA 28
BAB IV INFORMATORIUM OBAT COVID-19 49
A. ANTIVIRUS 49
1. FAVIPIRAVIR 49
2. REMDESIVIR 55
3. MOLNUPIRAVIR 68
4. PROKSALUTAMID 71
5. OSELTAMIVIR 75
B. ANTIINFLAMASI 79
1. DEKSAMETASON 81
2. METILPREDNISOLON 87
3. HIDROKORTISON 96
4. PREDNISON 106
C. ANTIBODI MONOKLONAL 108
1. REGDANVIMAB 109
2. SOTROVIMAB 119
3. BAMLANIVIMAB + ETESEVIMAB 132

4. CASIRIVIMAB + IMDEVIMAB 147
5. TOSILIZUMAB 165
6. SARILUMAB 177
D. IMUNOMODULATOR 186
1. BARICITINIB 186
E. ANTIKOAGULAN 195
1. HEPARIN 198
2. ENOKSAPARIN 204
3. RIVAROKSABAN 210
4. FONDAPARINUKS 219
F. ANTIBIOTIK 227
1. AZITROMISIN 228
2. LEVOFLOKSASIN 231
3. MEROPENEM 238
4. SEFOTAKSIM 243
5. SEFTRIAKSON 248
G. ANALGESIK NON-OPIOID 252
1. PARASETAMOL 252
H. AGONIS RESEPTOR BETA-2 SELEKTIF 254
1. SALBUTAMOL 254
I. OBAT SSP-GOLONGAN BENZODIAZEPIN 257
1. MIDAZOLAM 257
J. PENGENCER DAHAK 261
1. ASETILSISTEIN 261
K. INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN (IVIG) 264
L. PLASMA KONVALESEN 268
M. SEL PUNCA MESENKIMAL 275
N. VITAMIN 283
1. VITAMIN C (ASAM ASKORBAT) 283
2. VITAMIN D (KALSIFEROL) 289
3. VITAMIN E (TOKOFEROL) 296
DAFTAR RUJUKAN 300

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Algoritma Tata Laksana Koagulasi pada COVID-19 Berdasarkan Marker Laboratorium Sederhana	42
Gambar 2.	Mekanisme Kerja Favipiravir	49
Gambar 3.	Mekanisme Kerja Oseltamivir	75
Gambar 4.	Mekanisme Kerja Baricitinib	186
Gambar 5.	*Virchou's Triad and COVID-19 Associated Coagulopathy*	192
Gambar 6.	Potensi Mekanisme Kerja Plasma Konvalesen	267

DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Rekomendasi Terapi Berdasarkan WHO *Therapeutics and COVID-19: Living Guideline*	12
Tabel 2.	Tata Laksana Klinis Pasien Dewasa yang terkonfirmasi COVID-19	23
Tabel 3.	Keamanan Obat yang Dikonsumsi terhadap Bayi yang sedang Menyusu	30
Tabel 4.	Tata Laksana Pasien COVID-19 Anak	32
Tabel 5.	Dosis Obat Potensial yang dapat Digunakan untuk Pasien COVID-19 Anak	33
Tabel 6.	Kriteria DIC berdasarkan ISTH	41
Tabel 7.	Risiko Perdarahan IMPROVE	41
Tabel 8.	Interaksi Obat Favipiravir	51
Tabel 9.	Rekomendasi Kecepatan Infus Remdesivir pada Pasien Dewasa dan Anak dengan BB ≥40 kg	59
Tabel 10.	Rekomendasi Kecepatan Infus Remdesivir pada Pasien Anak ≥3,5 kg dan ≤40 kg	59
Tabel 11.	Rekomendasi Prosedur Dilusi Remdesivir pada Pasien Dewasa dan Anak dengan BB ≥40 kg	61
Tabel 12.	Efek Penghambatan Proksalutamid pada Enzim CYP450	72
Tabel 13.	Perhitungan Dosis untuk Pasien yang Menerima Regdanvimab 40 mg/kg BB dengan BB ≥40 kg Hingga ≤120 kg	112
Tabel 14.	Daftar Efek Samping Regdanvimab	116
Tabel 15.	Daftar KTD yang Dilaporkan Setidaknya pada 1% Pasien Kelompok Terapi Studi COMET-ICE	128
Tabel 16.	Data Netralisasi Kepekaan Bamlanivimab dan Kombinasi Bamlanivimab+Etesevimab terhadap Varian Virus	135

Tabel 17. Rekomendasi Pengenceran dan Instruksi Pemberian Infus Intravena Bamlanivimab dan Etesevimab pada Pasien Dengan Berat Badan ≥50 kg 138

Tabel 18. Rekomendasi Pengenceran dan Instruksi Pemberian Infus Intravena Bamlanivimab dan Etesevimab pada Pasien dengan Berat Badan <50 kg 138

Tabel 19. Data Netralisasi Kepekaan Casirivimab dan Imdevimab terhadap VLP 149

Tabel 20. Data Netralisasi SARS-CoV-2 Otentik untuk Casirivimab dan Imdevimab Menggunakan *Plaque Reduction Assay* 150

Tabel 21. Rekomendasi Pengenceran Casirivimab dan Imdevimab untuk Infus Intravena 154

Tabel 22. Rekomendasi Pengenceran Casirivimab dan Imdevimab untuk Infus Intravena Dosis Berulang 155

Tabel 23. Rekomendasi Kecepatan Infus 600 mg Casirivimab dan 600 mg Imdevimab untuk Infus Intravena 156

Tabel 24. Rekomendasi Kecepatan Infus 300 mg Casirivimab dan 300 mg Imdevimab untuk Infus Intravena Dosis Berulang 156

Tabel 25. Penyiapan 600 mg Casirivimab dan 600 mg Imdevimab untuk Injeksi Subkutan 158

Tabel 26. Penyiapan 300 mg Casirivimab dan 300 mg Imdevimab untuk Injeksi Subkutan Dosis Berulang 158

Tabel 27. 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 172

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 COVACTA	172
Tabel 29.	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 COVACTA	172
Tabel 30.	KTD pada Uji Klinik Sarilumab Kelompok Plasebo dan Kelompok Intervensi	182
Tabel 31.	Dosis Penyesuaian untuk Pasien dengan Nilai Laboratorium Abnormal	188
Tabel 32.	Efek Samping Baricitinib	190
Tabel 33.	IMPROVE VTE yang dimodifikasi	193
Tabel 34.	Efek Samping Rivaroksaban	214
Tabel 35.	Dosis Levofloksasin pada Pasien dengan Fungsi Ginjal Normal	228
Tabel 36.	Aturan Pengurangan Dosis untuk Pasien dengan *Creatinine Clearance* <51 mL/menit	234
Tabel 37.	Dosis Penggunaan MSCs pada Publikasi Studi	274
Tabel 38.	*Level Upper Intake* Vitamin C sebagai Suplemen Makanan	281

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*
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*
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*
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*
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

Pandemi *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19), penyakit yang disebabkan oleh virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*-2 (SARS-CoV-2), masih menjadi permasalahan kesehatan global sejak dinyatakan sebagai pandemi oleh *World Health Organization* (WHO) pada tanggal 11 Maret 2020.[1,2]

Sejak Januari 2020, WHO dan jejaring pakar internasional terkait terus menerus melakukan kajian dan pemantauan terhadap evolusi bentuk virus SARS-CoV-2. Pada akhir 2020, diketahui adanya varian virus SARS-CoV-2 baru yang lebih berbahaya dan meningkatkan risiko kesehatan publik global. Berdasarkan karakterisasi varian tersebut, WHO menetapkan *Variant of Interests* (VoIs) dan *Variant of Concerns* (VoCs) untuk dapat menentukan prioritas pemantauan dan riset global, serta untuk pemberian informasi kondisi global terhadap pandemi COVID-19. Pada saat ini, telah diidentifikasi 4 (empat) VoCs, yaitu Alpha, Beta, Gamma, dan Delta, serta 4 (empat) VoIs, yaitu Eta, Iota, Kappa, Lambda, dan Mu.[3]

Tren penyebaran COVID-19 pada semester pertama tahun 2021 menunjukkan peningkatan kasus yang signifikan di beberapa negara, termasuk Indonesia. Berdasarkan data tanggal 7 September 2021, penyebaran kasus COVID-19 telah terjadi di 204 negara, menginfeksi sebanyak lebih dari 220 juta orang, dan menyebabkan kematian pada hampir 4,5 juta orang.[4] Data di Indonesia pada waktu yang sama menunjukkan jumlah total melebihi 4 juta kasus terkonfirmasi positif COVID-19 di Indonesia dengan total kematian lebih dari 130 ribu jiwa.[4]

Peningkatan transmisi COVID-19 tersebut diduga

disebabkan oleh antara lain empat faktor utama, yaitu penyebaran VoCs, relaksasi pembatasan sosial, peningkatan aktivitas sosial, dan banyaknya orang yang masih rentan terhadap infeksi SARS-CoV-2 akibat distribusi vaksin yang belum memadai di seluruh dunia.[5] Berkenaan dengan penyebaran VoCs, berdasarkan data per 7 September 2021, WHO menyampaikan bahwa varian Alpha telah dilaporkan menyebar di 194 negara, varian Beta di 141 negara, varian Gamma di 92 negara dan varian Delta di 174 negara.[5] Terkait varian Delta, varian ini pertama kali diidentifikasi di India pada Desember 2020 dan hanya dalam waktu beberapa bulan telah menjadi varian yang dominan secara global. Dari berbagai data, diketahui bahwa transmisi varian Delta 40-60% lebih cepat dibandingkan dengan varian Alpha dan hampir 2 (dua) kali lipat dibandingkan dengan *strain* SARS-CoV-2 Wuhan. Berdasarkan studi di Tiongkok, waktu deteksi varian Delta dengan *Polymerase Chain Reaction* (PCR) lebih cepat 2 (dua) hari dibandingkan non-VoCs sejak hari paparan virus (4 hari versus 6 hari).[6] Studi yang sama juga menyimpulkan bahwa *viral load* pada pasien yang terpapar varian Delta 1.200 kali lebih tinggi dibandingkan non-VoCs, sehingga varian tersebut dianggap memiliki kemampuan replikasi yang lebih cepat dan infeksius selama tahap awal infeksi.[6] Berdasarkan studi di Kanada yang melibatkan lebih dari 200.000 pasien, infeksi virus varian Delta dibandingkan dengan non-VoCs meningkatkan risiko rawat inap sebesar 120% (93-153%), rawat di *Intensive Care Unit* (ICU) 287% (198-399%), dan kematian 137% (50-230%). Sedangkan untuk VoCs yang lain (kombinasi varian Alpha, Beta, dan Gamma) dibandingkan dengan non-VoCs, risiko peningkatan rawat inap sebesar 59% (49-69%), ICU 105% (82-134%), dan kematian 61% (40-87%).[7]

Dalam penanganan kasus COVID-19 pada masa pandemi, khususnya akibat infeksi VoCs, diperlukan

informasi lebih mendalam terkait obat yang dapat digunakan. Informasi tersebut berdasarkan analisis manfaat-risiko hasil penelitian maupun pengkajian aspek lain yang dapat mendukung klinisi dalam memberikan terapi yang memadai dan tepat sasaran sesuai kondisi dan kebutuhan pasien. Dalam hal ini, peran regulator dan tim ahli terkait menjadi sangat penting dalam konteks bagaimana obat yang diperlukan untuk kondisi darurat tersedia dalam waktu cepat namun tetap mengedepankan aspek jaminan mutu, khasiat, dan keamanan obat sebelum digunakan. Untuk itu, pertimbangan manfaat-risiko perlu 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.

Sejak September 2020, Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) telah memberlakukan mekanisme khusus untuk memberikan persetujuan penggunaan darurat (*Emergency Use Authorization/*EUA) untuk obat dan vaksin yang sangat dibutuhkan berdasarkan data khasiat dan keamanan yang terbatas dengan tetap mempertimbangkan kemanfaatan dan perlindungan pasien. 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.

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 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.

Dengan dilatarbelakangi oleh kebutuhan regulasi terkait pengaturan dan pengawasan terhadap obat yang diperlukan pada masa pandemi COVID-19, BPOM telah menetapkan ketentuan EUA dalam Peraturan BPOM Nomor 13 Tahun 2021[a] dan ketentuan mengenai 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

[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

[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

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, termasuk informatorium ini. 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 kelima yang diterbitkan pada 6 Juli 2021.[8]

Sejak penerbitan Informatorium Obat COVID-19 di Indonesia Edisi 2 pada November 2020, 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 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. Perubahan penggunaan oseltamivir dan azitromisin dari terapi COVID-19 menjadi terapi pendukung pada Manajemen Klinis Tata Laksana *Corona Virus Disease* 2019 (COVID-19) di Fasilitas Pelayanan Kesehatan (Fasyankes) yang diterbitkan tanggal 19 Agustus 2021.[9]

b. Perubahan pedoman tata laksana COVID-19 secara global, misalnya *National Institute of Health* (NIH), Amerika Serikat.[10]
c. Rekomendasi penggunaan antibodi monoklonal Interleukin-6 (IL-6) *receptor blocker*, yaitu tosilizumab dan sarilumab, untuk pasien COVID-19 dengan derajat berat atau kritis pada WHO *Therapeutics and* COVID-19: *living guideline*[8] dan di Australia.[11] Tosilizumab sudah mendapatkan EUA untuk COVID-19 dari US-FDA.[12]
d. WHO mengeluarkan *conditional recommendation* untuk tidak menggunakan remdesivir pada pasien COVID-19 yang dirawat inap karena kurangnya bukti bahwa remdesivir dapat memengaruhi perbaikan kondisi pasien, seperti mengurangi risiko kematian, kebutuhan ventilasi mekanik, waktu perbaikan kondisi, dan lainnya.[8]
e. Rekomendasi WHO bahwa penggunaan ivermektin hanya untuk kerangka uji klinik.[8]
f. Pemberian EUA oleh US-FDA[13], *conditional approval* oleh EMA[14], 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 2 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.

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, tetapi diharapkan menjadi salah satu acuan informasi bagi profesi kesehatan terkait dalam tata laksana/manajemen terapi COVID-19 di sarana pelayanan kesehatan, termasuk rumah sakit rujukan COVID-19 di Indonesia.

C. RUANG LINGKUP

Informatorium Obat COVID-19 di Indonesia Edisi 3 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 3 berdasarkan publikasi yang diterbitkan hingga tanggal 7 September 2021.

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 3 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

Sejak penerbitan Informatorium Obat COVID-19 edisi 2 pada bulan November 2020, penatalaksanaan terapi untuk COVID-19 di seluruh dunia telah berkembang cepat dan dinamis sejalan dengan kemajuan dan akselerasi berbagai penelitian obat yang dilakukan untuk penanganan pandemi COVID-19, antara lain, hasil uji klinik skala besar *platform* tingkat nasional dan internasional, misalnya 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*).

Berdasarkan studi WHO SOLIDARITY yang dilakukan terhadap 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. Saat ini masih berlangsung studi ACTIV yang membandingkan efikasi dan keamanan penggunaan berbagai imunomodulator, antikoagulan atau antitrombotik, ivermektin, kortikosteroid, *hyperimmune intravenous immunoglobulin* (hIVIG), plasma konvalesen, dan beberapa zat aktif baru, baik pada pasien COVID-19 yang memerlukan rawat inap maupun rawat jalan, dibandingkan dengan pemberian terapi standar saja.

Dalam rangka penanganan COVID-19 yang lebih efektif, WHO merekomendasikan diperlukannya pedoman pengobatan COVID-19 dengan tingkat kepercayaan yang tinggi, mudah diakses dan diperbarui secara berkala sebagai rekomendasi dan acuan yang jelas bagi praktisi klinis. Beberapa negara telah memiliki pedoman nasional terapi COVID-19 yang disesuaikan dengan regulasi, kebijakan, dan kebutuhan masing-masing negara. Acuan pedoman yang dipakai oleh banyak negara tersebut adalah *WHO Therapeutics and COVID-19: living guideline* yang telah diterbitkan WHO pada bulan September 2020 dan terus diperbarui dengan versi terakhir adalah versi kelima yang diterbitkan pada tanggal 6 Juli 2021. Pedoman WHO tersebut juga memberikan panduan bagi klinisi dan pembuat kebijakan di bidang kesehatan yang berlaku global sesuai hasil penelitian terkini. Rekomendasi yang dicantumkan pada pedoman tersebut merupakan hasil pengkajian panel tim ahli WHO, atau disebut dengan

Guideline Development Group (GDG), yang terdiri dari ahli, klinisi, pasien, dan ahli etik.[8]

Metode dalam penyusunan pedoman WHO menggunakan pendekatan *Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). Pendekatan GRADE ini dilakukan karena dapat memberikan kerangka untuk menentukan kepastian bukti, serta arah dan kekuatan rekomendasi. 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.

Berdasarkan hal tersebut di atas, informasi pada 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 versi kelima 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 **lemah** untuk **tidak** menggunakan (*weak recommendation against*) kortikosteroid sistemik pada pasien COVID-19 derajat tidak berat.
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 pada pasien COVID-19 (*recommendation against*) pada semua derajat keparahan, **kecuali dalam konteks uji klinis**.
5. Versi kelima, 6 Juli 2021: rekomendasi **kuat** (*strong recommendation*) untuk penggunaan penghambat reseptor IL-6, yaitu tosilizumab dan sarilumab, pada pasien derajat berat atau kritis.

Informasi lebih lengkap terkait rekomendasi yang diberikan dan informasi terkait lainnya dapat dilihat pada Tabel 1.

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

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	**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

Obat/ Rekomendasi	Dosis dan Keterangan
digunakan (*strong recommendation*). Untuk COVID-19 derajat tidak berat atau tidak kritis: rekomendasi **lemah** untuk **tidak** digunakan (*weak recommendation against*).	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: 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.

Obat/ Rekomendasi	Dosis dan Keterangan
	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 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

Obat/ Rekomendasi	Dosis dan Keterangan
	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 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)** Rekomendasi **bersyarat** untuk **tidak** digunakan (*conditional recommendation against*).	**Keterangan:** 1. Tidak direkomendasikan pemberian remdesivir sebagai tambahan terapi standar (*conditional recommendation against*). 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

Obat/ Rekomendasi	Dosis dan Keterangan
	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 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

Obat/ Rekomendasi	Dosis dan Keterangan
	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 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

Obat/ Rekomendasi	Dosis dan Keterangan
	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. 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** digunakan (*recommendation against*), **kecuali dalam konteks uji klinis**.	**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

Obat/ Rekomendasi	Dosis dan Keterangan
	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.
Penghambat reseptor IL-6, yaitu tosilizumab atau sarilumab (dipublikasikan ada versi kelima, **6 Juli 2021**) Rekomendasi **kuat** (*strong recommendation*) untuk digunakan.	**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.

Obat/ Rekomendasi	Dosis dan Keterangan
	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 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

Obat/ Rekomendasi	Dosis dan Keterangan
	ini menunjukkan bahwa penggunaan steroid dapat meningkatkan manfaat efek penghambat reseptor IL-6. 6) Belum ada data terkait risiko KTD serius.

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[9]. Pedoman tersebut disusun oleh Kementerian Kesehatan berdasarkan rekomendasi dari 5 OP, yaitu PDPI, PERKI, PAPDI, PERDATIN, dan IDAI.

Pada Manajemen Klinis Tata Laksana COVID-19 di Fasyankes, terdapat perubahan penggunaan oseltamivir dan azitromisin sebagai terapi farmakologi COVID-19 yang tercantum pada Pedoman Tata Laksana COVID-19 Edisi 3. Oseltamivir sebelumnya menjadi salah satu antivirus pilihan pada penanganan COVID-19 gejala ringan hingga berat atau kritis. Namun, kini tidak lagi dicantumkan sebagai obat antivirus utama, melainkan hanya diberikan pada pasien COVID-19 yang diduga terinfeksi (ko-infeksi) virus influenza, atau dengan kata lain oseltamivir hanya merupakan terapi ajuvan/tambahan untuk penanganan COVID-19. Hal tersebut sesuai dengan studi yang menyatakan bahwa oseltamivir tidak efektif melawan SARS-CoV-2, baik pada pengujian *in-vitro* dan laporan kasus pada 72 pasien COVID-19. Selain itu, pedoman NIH juga 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.[15]

Untuk azitromisin, obat ini sebelumnya juga menjadi salah satu terapi farmakologi utama dalam penanganan COVID-19 derajat ringan hingga berat atau kritis. Kini,

azitromisin dan antibiotik lainnya hanya dapat digunakan pada kasus COVID-19 derajat berat, bila terdapat kondisi sepsis yang diduga kuat karena ko-infeksi bakteri.[9] Hal tersebut ditujukan untuk mencegah terjadinya peningkatan *multidrug-resistant bacteria* dan telah sesuai dengan anjuran dari WHO.[16] 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 resistensi 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.[9,16]

Berdasarkan hal tersebut di atas, monografi oseltamivir dan azitromisin masih dicantumkan dalam Informatorium Obat COVID-19 Indonesia Edisi 3 ini, dengan beberapa perhatian khusus. Informasi lebih lanjut terkait bukti ilmiah penggunaan oseltamivir dan azitromisin dalam pengobatan COVID-19 dapat dilihat pada monografi sebagaimana tercantum dalam BAB IV.

Obat pilihan yang digunakan dalam Manajemen Klinis Tata Laksana COVID-19 di Fasyankes[9] tercantum pada Tabel 2.

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

TINGKAT KEPARAHAN	MANAJEMEN KLINIS TATA LAKSANA COVID-19 DI FASYANKES
	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. 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. Antivirus favipiravir (sediaan 200 mg) *loading dose* 1.600 mg/12 jam/oral hari ke-1 dan selanjutnya 2x 600 mg (hari ke 2-5). 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. Diberikan terapi farmakologis berikut: a. Salah satu antivirus berikut:

TINGKAT KEPARAHAN	MANAJEMEN KLINIS TATA LAKSANA COVID-19 DI FASYANKES
	1) favipiravir (sediaan 200 mg) *loading dose* 1600 mg/12 jam/oral hari ke-1 dan selanjutnya 2x 600 mg (hari ke 2-5 dan dapat diperpanjang sampai hari ke-7); atau 2) remdesivir 200 mg intravena drip (hari ke-1) dilanjutkan 1x 100 mg intravena drip (hari ke 2-5 atau hari ke 2-10). b. Antikoagulan *Low Molecular Weight Heparin* (LMWH)/*Unfractionated Heparin* (UFH) berdasarkan evaluasi Dokter Penanggung Jawab Pasien (DPJP). c. Pengobatan simtomatis (parasetamol dan lain-lain). d. 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: 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. remdesivir 200 mg intravena drip (hari ke-1) dilanjutkan 1x 100 mg intravena drip (hari ke 2-5 atau hari ke 2-10). 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,

TINGKAT KEPARAHAN	MANAJEMEN KLINIS TATA LAKSANA COVID-19 DI FASYANKES
	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 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*. 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

TINGKAT KEPARAHAN	MANAJEMEN KLINIS TATA LAKSANA COVID-19 DI FASYANKES
	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".[17]

Pandemi yang disebabkan oleh COVID-19 telah menimbulkan kepanikan di seluruh lapisan masyarakat termasuk profesional dokter. Walaupun pada saat ini beberapa penelitian terkait terapi COVID-19 telah dilakukan, tetapi hasil bukti ilmiah masih banyak dibahas sehingga obat spesifik yang terbukti efektif dan aman untuk mengobati penyakit ini belum ada.

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, seperti 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, laporan terkini 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.[18,19] Pengaruh infeksi COVID-19 pada wanita hamil terhadap kelahiran prematur dan lahir mati masih menunjukkan hasil yang berbeda-beda.[19] Begitu pula dengan studi yang dilakukan terkait transmisi vertikal intra-uterin ibu hamil ke janin.[18–26]

   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.[16]

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 3.[9]

Tabel 3. Keamanan Obat yang Dikonsumsi terhadap Bayi yang sedang Menyusu

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)	Tidak ada informasi tersedia tentang penggunaan asetilsistein selama menyusui, untuk menghindari paparan terhadap bayi, ibu menyusui disarankan mempertimbangkan memompa dan membuang ASI mereka	Belum terdapat bukti ilmiah yang cukup kuat

Obat yang dikonsumsi busui COVID-19	Tinjauan	Rekomendasi
	selama 30 jam setelah pemberian NAC.	
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 VoCs, khususnya varian Delta. Di Indonesia, berdasarkan data per tanggal 7 September 2021, diketahui bahwa kasus COVID-19 anak (0-18 tahun) saat ini mencapai 13% dari total pasien COVID-19, baik yang sedang menjalani perawatan ataupun isolasi mandiri.[27] Hal ini sebanding dengan data UNICEF yang menunjukkan bahwa kasus COVID-19 pada anak dan remaja mencapai 14% dari 102 juta kasus COVID-19 di 104 negara.[28] Namun, proporsi kematian pasien COVID-19 anak di Indonesia lebih besar, yaitu sekitar 1,0% dari total kematian dibandingkan dengan tingkat kematian anak-anak dan remaja berdasarkan data UNICEF yang hanya mencapai 0,3% dari 3,0 juta total kematian akibat COVID-19 di 80 negara.[27,28]

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.[29–34]

Terapi definitif untuk COVID-19 sampai saat ini masih belum diketahui. 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.[9,32–34] Di Indonesia, pada pasien COVID-19 anak derajat ringan dengan komorbid/*immunocompromised* dapat digunakan favipiravir sebagai antivirus, namun pada kondisi COVID-19 sedang dan berat/kritis, digunakan remdesivir dengan alternatif favipiravir.[9]

Berikut adalah terapi farmakologi yang dapat digunakan dalam penanganan pasien COVID-19 anak sebagaimana tercantum pada Manajemen Klinis Tata Laksana COVID-19 di Fasyankes:

Tabel 4. Tata Laksana Pasien COVID-19 Anak

TINGKAT KEPARAHAN	MANAJEMEN KLINIS TATA LAKSANA COVID-19 DI FASYANKES
Tanpa gejala terkonfirmasi, suspek/ *probable*/ terkonfirmasi ringan	1. Pemberian suplementasi vitamin C, D3 dan zink oral. 2. Pertimbangan khusus pada anak dengan komorbiditas diberikan antivirus favipiravir, steroid, dan/atau antikoagulan.
Suspek/ *Probable*/ Terkonfirmasi Sedang	1. Pemberian suplementasi vitamin C, D3 dan zink oral/enteral. 2. Antivirus remdesivir, atau sebagai alternatif favipiravir. 3. Steroid dan antikoagulan atas indikasi. 4. Perawatan suportif oksigen nasal kanul, sungkup. 5. Lain-lain, seperti HD, *Continuous Renal Replacement Therapy* (CRRT) sesuai dengan komorbiditas.
Suspek berat dan kritis	1. Pemberian suplementasi vitamin C, D3 dan zink oral/enteral/intravena. 2. Antivirus remdesivir, atau sebagai alternatif favipiravir 3. Steroid dan antikoagulan atas indikasi.

TINGKAT KEPARAHAN	MANAJEMEN KLINIS TATA LAKSANA COVID-19 DI FASYANKES
	4. Pemberian imunoglobulin intravena dengan pertimbangan khusus. 5. Perawatan suportif oksigen tekanan tinggi, ventilasi non-invasif maupun invasif. 6. Lain-lain, seperti HD, CRRT sesuai dengan komorbiditas.
Kasus *probable*/ konfirmasi berat dan kritis, *multisystem inflammatory syndrome in children* (MIS-C)	1. Pemberian suplementasi vitamin C, D3 dan zink oral/enteral/intravena. 2. Antivirus remdesivir, atau sebagai alternatif favipiravir. 3. Steroid dan antikoagulan atas indikasi. 4. Pemberian imunoglobulin intravena dengan pertimbangan khusus. 5. Perawatan suportif oksigen tekanan tinggi, ventilasi non-invasif maupun invasif. 6. Lain-lain seperti HD, CRRT sesuai dengan komorbiditas.

Dosis pengobatan yang dapat digunakan untuk pasien anak berdasarkan Manajemen Klinis Tata Laksana COVID-19 di Fasyankes[9] dan persetujuan EUA yang diberikan oleh BPOM dapat dilihat pada Tabel 5.

Tabel 5. Dosis Obat Potensial yang dapat Digunakan untuk Pasien COVID-19 Anak

JENIS OBAT ATAU TERAPI	DOSIS DAN DURASI UNTUK ANAK	KETERANGAN
Remdesivir	Dosis anak dan dewasa (verifikasi dosis dan preparat dengan pabrik) 1. BB <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	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*

JENIS OBAT ATAU TERAPI	DOSIS DAN DURASI UNTUK ANAK	KETERANGAN
	jam. 3. Drip selama 30-120 menit. Durasi yang direkomendasikan: Untuk pasien yang tidak memerlukan ventilasi mekanik atau *Extracorporeal Membrane Oxygenation* (ECMO) diberikan selama 5 hari atau sampai pulang mana yang lebih cepat. Jika belum perbaikan maka dapat diberikan sampai 10 hari.	*Reaction* (RT-PCR) positif. Tersedia melalui permintaan khusus untuk anak-anak. Pemberian didiskusikan dengan tim penanganan COVID-19 di rumah sakit masing-masing. BPOM: Anak >12 tahun dengan BB 40 kg yang memerlukan ventilasi mekanik invasif dengan dosis hari ke-1 200 mg intravena, hari ke-2 sampai dengan ke-9 100 mg intravena, selama 30-120 menit
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 2x1600 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*
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.	Untuk COVID-19 konfirmasi berat atau MIS-C yang refrakter dengan terapi standar ATAU COVID-19 berat atau MIS-C dengan peningkatan IL-6.

JENIS OBAT ATAU TERAPI	DOSIS DAN DURASI UNTUK ANAK	KETERANGAN
	Maksimum dosis 800 mg	Dosis tunggal, dapat diulang 12-24 jam kemudian jika kondisi pasien tidak mengalami perbaikan. Pemberian didiskusikan dengan tim penanganan COVID-19 di rumah sakit masing-masing.
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. Dosis tunggal Pemberian didiskusikan dengan tim penanganan COVID-19 di rumah sakit masing-masing.
Plasma Konvalesens	1. Anak >40kg: 200-500 mL 2. Anak <40 kg: dosis 10-15 mL/kg	Untuk COVID-19 konfirmasi derajat kritis. Hati-hati efek samping *Transfusion-Related Acute Lung Injury* (TRALI) dan anafilaktik.
Steroid dosis standard	*Deksametason:* 0,15 mg per kgBB per hari diberikan tiap 24 jam (intravena/oral/*Nasogastric Tub*e (NGT)) maksimal dosis 6 mg. *Prednisolone:* 1 mg/kgBB satu kali sehari (oral/NGT), maksimal dosis 40 mg *Metilprednisolon:* 0,8 mg/kgBB intravena 1x sehari maksimal dosis 32 mg	Untuk COVID-19 konfirmasi derajat sedang. Diberikan selama 10 hari atau sampai pulang dari perawatan, mana yang lebih singkat. Anak besar obesitas menggunakan dosis dewasa. Anak lebih kecil obesitas perhitungan dosis menggunakan BB ideal.

JENIS OBAT ATAU TERAPI	DOSIS DAN DURASI UNTUK ANAK	KETERANGAN
	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.	
Steroid untuk MIS-C atau COVID-19 berat	*Metilprednisolon:* 1-2 mg/kgBB/hari bagi 2 dosis. Atau untuk MIS-C refrakter bisa diberikan. *Metilprednisolon pulse* 10-30 mg/kgBB per hari selama 3-5 hari. *Hidrokortison:* 2-4 mg/kg tiap 6 jam IV maksimal 100 mg per dosis	*Metilprednisolon:* Untuk klinis yang tidak respons dengan IVIG atau MIS-C tipe *macrophage activation syndrome* atau *cytokine release storm*. Dapat diberikan bersamaan dengan IVIG. Ketika pasien perbaikan dapat diganti dengan prednisolon/prednison oral pada pada saat pulang dari rumah sakit, kemudian dilakukan *tappering off* selama 3-4 minggu. *Hidrokortison*: Diberikan untuk syok resisten katekolamin
LMWH dan Heparin	Dosis profilaksis : LMWH 0,5 mg/kgBB tiap 12 jam SQ ATAU UFH dosis profilaksis 10 IU/kg/jam intravena	Dosis profilaksis untuk semua pasien COVID-19 sedang berat. Pemberian didiskusikan dengan tim penanganan COVID-19 di rumah sakit masing-masing.

JENIS OBAT ATAU TERAPI	DOSIS DAN DURASI UNTUK ANAK	KETERANGAN
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.
Zinc	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

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.[16]

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.[16]

4. Pengobatan COVID-19 pada penderita penyakit kronik

Penderita penyakit kronik seperti diabetes dan hipertensi, terutama pada pasien usia lanjut, telah dilaporkan meningkatkan faktor risiko penyakit serius bahkan kematian bila terkena COVID-19. 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.[16,35]

Pada penderita diabetes, pemberian obat COVID-19 perlu dilakukan secara hati-hati. Selain itu, pemakaian obat diabetes, termasuk penggunaan insulin, dan pemantauan kadar gula darah harus tetap dilakukan.[36]

Dari informasi beberapa sumber, misalnya EMA[37], *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA)[38], dan panduan profesi *American College of Cardiology*[39,40] 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 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%)[41]. Selain itu, berbagai review dan metaanalisis terhadap studi observasional dan *Randomized Controlled Trial* (RCT) juga menunjukkan efek yang bermanfaat dari pemberian kortikosteroid dalam menurunkan mortalitas dan kebutuhan ventilasi mekanik.[42–44] EMA telah mengeluarkan rekomendasi terhadap penggunaan deksametason 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).[45] Sejalan dengan EMA, WHO juga membuat rekomendasi untuk penggunaan terapi kortikosteroid (6 mg deksametason/ hari secara oral atau 50 mg hidrokortison setiap 8 jam secara intravena) selama 7-10

hari untuk pasien dengan gejala COVID-19 berat dan kritis, sedangkan untuk pasien dengan gejala tidak berat, WHO tidak merekomendasikan penggunaan terapi tersebut.[46]

6. Penggunaan obat golongan antikoagulan pada pasien COVID-19

Kasus penyakit trombotik pada individu yang terinfeksi COVID-19 dilaporkan sebanyak 31%.[47] Angka tersebut cenderung rendah pada individu yang tidak dirawat inap dengan gejala ringan atau tanpa gejala. Risiko trombotik meningkat dengan keparahan penyakit COVID-19, dimana pasien yang mengalami perawatan intensif memiliki risiko yang lebih tinggi.[48] Berdasarkan studi yang dilakukan di Jerman, risiko trombotik tersebut tetap tinggi pada periode gelombang COVID-19 kedua dan sebanding dengan gelombang periode pertama.[49] Hiperkoaguabilitas yang diinduksi COVID-19 dapat memberikan pengaruh yang signifikan 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.[47]

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.[50]

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 6.[9,51]

Tabel 6. Kriteria DIC berdasarkan ISTH

Kategori	**Skor**	**Nilai**
Jumlah trombosit (/mm^3)	2	<50.000
	1	≥ 50.000, <100.000
D-dimer/*fibrin degradation product* (FDP)	3	Meningkat tinggi
	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

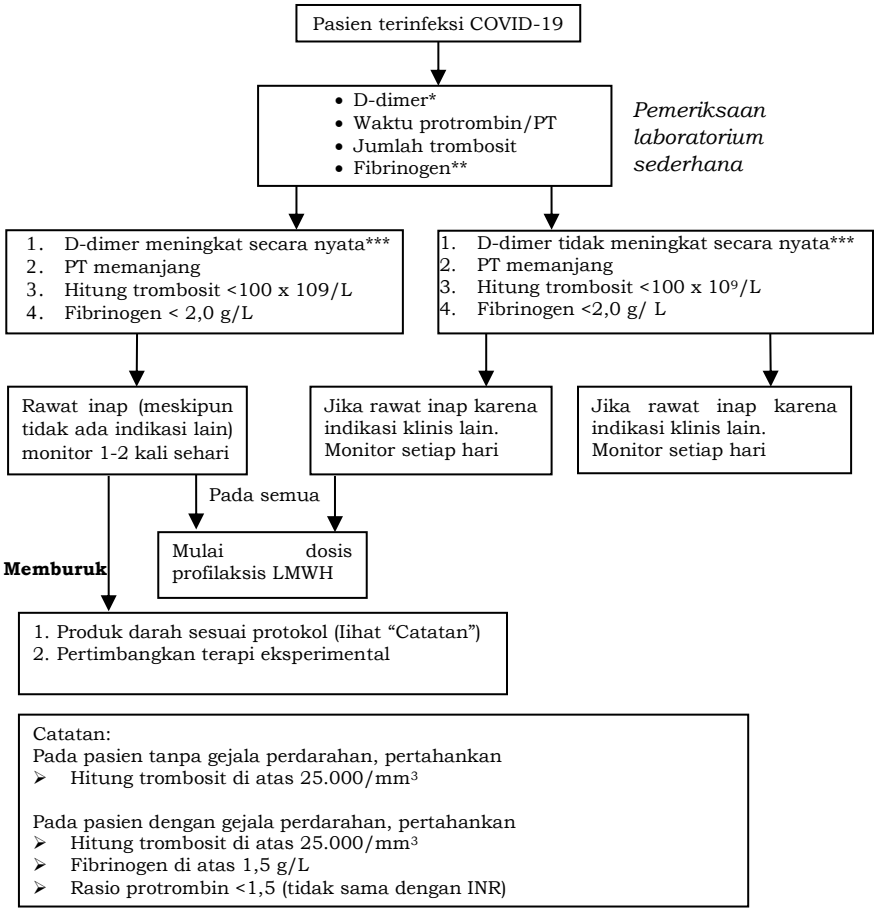
Penilaian risiko perdarahan juga dapat menggunakan skor IMPROVE[9] sebagaimana dapat dilihat pada Tabel 7.

Tabel 7. 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[9]

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 6).

Sementara 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.[9]

Profilaksis antikoagulan tidak diberikan pada kasus sebagai berikut:

a. trombositopenia 5 mg/kg/hari;
b. hypofibrinogenemia <100 mg/dL;
c. perdarahan aktif;
d. pemberian asetilsalisilat >5 mg/kg/hari; atau
e. ada rencana tindakan bedah atau operasi.[9]

Pada keadaan MIS-C, *KD-like* dan/atau keterlibatan jantung dan/atau trombositosis: tambahkan 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, berikan antikoagulan dosis terapi. Konsultasikan dengan ahli hematologi anak bila

memungkinkan.[9]

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 lakukan USG *doppler* ekstremitas meskipun tidak ada gejala/tanda trombosis.

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/kebutuhan, karena ada banyak kasus penggunaan beberapa obat secara bersamaan dianggap perlu dan bermanfaat.[52]

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.[53]

Polifarmasi dapat meningkatkan kemungkinan terjadinya interaksi obat sehingga dapat mengakibatkan efikasi pengobatan tidak tercapai maupun risiko terjadinya efek samping yang serius bahkan fatal.[53] Oleh karena itu, penting untuk diperhatikan informasi terkait khasiat dan keamanan obat-obatan serta hasil uji klinik terbaru yang terdapat dalam monografi masing-masing obat COVID-19 sebagaimana tercantum dalam BAB IV.

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 mekanisme di bawah ini:

1. Pos : Jl. Percetakan Negara Nomor 23 Jakarta Pusat, 10560
2. E-mail : pv-center@pom.go.id
3. No. telepon : +62-21 4244691 Ext. 1079 atau
4. 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. FAVIPIRAVIR

Tablet 200 mg

Status:

Kelompok A, CPendahuluan

Favipiravir merupakan obat yang dikembangkan khusus untuk influenza dengan *strain* baru yang tidak responsif dengan antiviral yang ada.[54,55]

Sejak Februari 2020, telah dilakukan beberapa uji klinik favipiravir pada penderita COVID-19.[56,57] 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.[58]

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*.[59]

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.[60]

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.[61–63]

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.[64]
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.[65–71]

a. Indikasi

Berdasarkan EUA BPOM untuk COVID-19

Pengobatan pasien COVID-19 dewasa (usia ≥18 tahun) derajat ringan hingga sedang dikombinasikan dengan perawatan standar.[64]

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

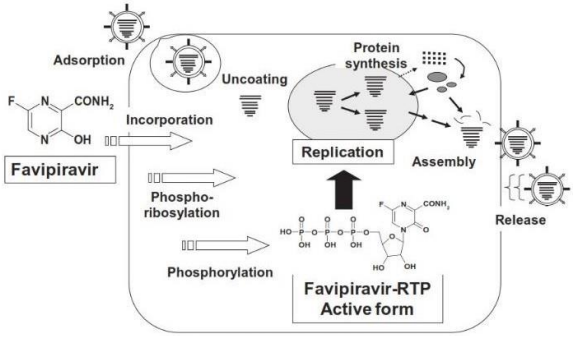
derajat ringan hingga sedang dengan komorbiditas/*immunocompromised* bila remdesivir tidak tersedia.[9]

b. Kontraindikasi

1) Favipiravir tidak boleh diberikan pada wanita hamil.[64]
2) Hipersensitivitas terhadap semua komponen dalam tablet favipiravir.[64]

c. Mekanisme Kerja

Favipiravir menghambat secara selektif *RNA-dependent RNA polimerase* (RdRp) dari virus influensa. Favipiravir adalah *prodrug* yang mengalami ribosilasi dan fosforilasi intraseluler serta dikonversi menjadi bentuk ribofuranosil fosfat (favipiravir-RFP) dalam sel dan dikenali sebagai substrat oleh RNA polimerase virus sehingga menghambat aktivitas RNA polimerase dan menghambat proses replikasi virus.[54,55]



Gambar 2. Mekanisme Kerja Favipiravir[54]

d. 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.[64]

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.[9]

Pasien anak

Lihat Tabel 5. Dosis Obat Potensial yang dapat Digunakan untuk Pasien COVID-19 Anak pada BAB III.[9]

e. Peringatan dan Perhatian

Pemberian favipiravir harus hati-hati pada pasien berikut[64]:

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 influensa 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.

f. Interaksi Obat

Favipiravir harus digunakan secara hati-hati jika diberikan bersama obat berikut[64]:

Tabel 8. 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	Reabsorpsi asam urat dalam tubulus ginjal secara aditif ditingkatkan.

Nama obat	Tanda dan Gejala	Mekanisme dan Faktor Risiko
	ketika pirazinamid digunakan sendiri, dan 13,9 mg/dL jika digunakan dalam kombinasi dengan favipiravir.	
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 reaksi merugikan terhadap favipiravir dapat terjadi.	Interaksi dengan xantin oksidase 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.

g. 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*.[64]

2. REMDESIVIR

Injeksi 100 mg Serbuk Terliofilisasi

Status:

Kelompok A, C

a. Pendahuluan

Remdesivir yang awalnya diteliti sebagai antivirus Ebola ternyata memiliki potensi 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. Pada publikasi di *New England Journal of Medicine* 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).[72]

Selanjutnya, terdapat publikasi uji klinik pada pasien COVID-19 dengan derajat sedang dan berat yang menunjukkan tidak berbeda bermakna terhadap perbaikan klinis antara penggunaan remdesivir 5 hari dibandingkan 10 hari.[73,74] Hasil uji klinik remdesivir dibandingkan plasebo di Tiongkok menunjukkan hasil tidak terdapat perbedaan yang bermakna terhadap perbaikan klinis pada pasien COVID-19 derajat berat.[75]

Selain itu, hasil analisis sementara uji klinik multisenter WHO SOLIDARITY *Trial*[76] yang melibatkan 2.750 subjek dari 30 negara yang mendapatkan remdesivir menunjukkan remdesivir tidak berbeda bermakna menurunkan angka kematian untuk semua derajat keparahan dibandingkan perawatan standar. Adanya perbedaan hasil uji klinik ini dengan uji klinik yang lain kemungkinan karena adanya perbedaan rancangan penelitian dan derajat keparahan pasien. Selain itu, uji klinik SOLIDARITY *Trial add-on* yang dilakukan di Norwegia membandingkan remdesivir dengan hidroksiklorokuin memberikan hasil tidak ada perbedaan yang bermakna antar kedua kelompok terhadap angka kematian selama rawat inap.[77]

Terdapat beberapa uji klinik RCT yang saat ini sedang berlangsung di berbagai negara dan belum terdapat hasil studi yang dipublikasikan.[78]

Berdasarkan data uji klinik terkait efikasi dan keamanan 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 dewasa dan anak (≥12 tahun dan BB ≥40 kg).[79] Penjelasan lebih lanjut terkait remdesivir dapat dilihat di *fact sheet for health care providers* melalui *website* pionas.pom.go.id.

2) US-FDA menerbitkan persetujuan izin edar remdesivir untuk pasien COVID-19 dewasa dan anak (≥12 tahun dan BB ≥40 kg) rawat inap.[80,81] Sementara, untuk pasien COVID-19 rawat inap pada anak di bawah usia 12 tahun diberikan EUA.[80]
3) Beberapa negara lain juga telah menerbitkan EUA atau persetujuan penggunaan bersyarat, seperti Australia[82], Jepang[83], Kanada[84], Uni Eropa[85] dan beberapa negara lain.[86–89]
4) WHO menyatakan bahwa penggunaan remdesivir untuk pengobatan COVID-19 bersama dengan perawatan standar tidak direkomendasikan. Hal tersebut didasari oleh kurangnya bukti yang mendukung efikasi remdesivir, antara lain terhadap penurunan angka kematian, kebutuhan ventilasi mekanik, dan waktu untuk perbaikan klinis.[8]

b. Indikasi

Berdasarkan EUA BPOM untuk COVID-19

Pengobatan untuk pasien COVID-19 dewasa dan anak (≥12 tahun dan BB ≥40 kg) derajat berat yang dirawat inap. Definisi derajat berat adalah saturasi oksigen (SpO_2) ≤94% atau membutuhkan suplementasi oksigen dan/atau ventilasi mekanik atau ECMO.[79]

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 komorbiditas/ *immunocompromised*, gejala berat, dan MIS-C.[9]

c. Kontraindikasi

Berdasarkan EUA BPOM untuk COVID-19

Hipersensitivitas terhadap remdesivir.[79]

Berdasarkan Manajemen Klinis Tata Laksana COVID-19 di Fasyankes

Remdesivir dikontraindikasikan pada pasien anak dengan:

1) gangguan hati (ALT ≥5x batas atas normal atau ada elevasi ALT yang berkaitan dengan meningkatnya bilirubin direk, ALP, atau INR);
2) gangguan ginjal (>28 hari dengan *Estimated Glomerular Filtration Rate* (eGFR) <30 mL/menit atau neonatus cukup bulan (7-28 hari kehidupan) dengan serum kreatinin ≥1 mg/mdL, kecuali manfaat lebih banyak dari risiko pemberian obat; dan
3) tidak ada penyesuaian dosis untuk pasien dengan eGFR >30 mL/menit.[9]

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 kultur sel terhadap isolat SARS-CoV-2 dalam sel epitel dengan 50% (*Half Maximal Effective Concentration*/EC_{50}) sebesar 9,9 nM setelah 48 jam pengobatan. EC_{50} remdesivir pada sel Vero sebesar 137 nM setelah 24 jam dan 750 nM setelah 80 jam pengobatan.

Aktivitas antivirus remdesivir berlawanan dengan klorokuin fosfat melalui mekanisme yang bergantung pada dosis 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.

Resistensi

Profil resistensi remdesivir ditunjukkan dengan kultur sel menggunakan virus *hepatitis murine CoV* hewan pengerat mengidentifikasi dua substitusi (F476L dan V553L) dalam RNA polimerase yang bergantung pada RNA virus pada residu yang terdapat pada di semua *corona virus*. Kombinasi dari dua substitusi ini memberikan penurunan kerentanan 5,6 kali lipat terhadap remdesivir. Virus mutan menunjukkan penurunan kondisi virus dalam kultur sel, dan penambahan substitusi yang sesuai (F480L dan V557L) ke dalam SARS-CoV menghasilkan pengurangan kerentanan 6 kali lipat terhadap remdesivir dalam kultur sel dan melemahkan patogenesis SARS-CoV pada hewan uji tikus.

Belum ada data klinis yang tersedia tentang perkembangan resistensi SARS-CoV-2 terhadap remdesivir. Belum ada data evaluasi pengembangan kultur sel resistensi SARS-CoV-2 terhadap remdesivir.[79]

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, khasiat, 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.[79]

Berdasarkan Manajemen Klinis Tata Laksana COVID-19 di Fasyankes

Lihat Tabel 2 Tata Laksana Klinis Pasien Dewasa yang terkonfirmasi COVID-19 dan Tabel 5 Dosis Obat Potensial yang dapat Digunakan untuk Pasien COVID-19 Anak pada BAB III.

1) Prosedur Rekonstitusi dan Dilusi Remdesivir

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

Tabel 9. 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 10. 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

Volume Kantong Infus	Lama Infus	Kecepatan Infus
	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.[79]

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 11.

Tabel 11. 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 11 dari kantong infus.
- Ambil larutan remdesivir terkonstitusi sesuai ketentuan pada Tabel 11 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.[79]

f. Peringatan dan Perhatian

Data keamanan klinis remdesivir belum ada, 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.[79]
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.[79]

h. Efek Samping

1) Peningkatan transaminase
2) Mual
3) Hipersensitivitas

4) Sakit kepala
5) Ruam[79]

3. MOLNUPIRAVIR
Kapsul 200 mg
Status:
Kelompok D

a. Pendahuluan

Molnupiravir adalah obat uji antiviral yang merupakan *prodrug* dari analog ribonukleosida. Molnupiravir menunjukkan potensi sebagai obat untuk infeksi berbagai virus RNA, termasuk SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV dan virus influenza berdasarkan pemodelan nonklinik.[91] Molnupiravir menghambat enzim virus, seperti halnya remdesivir, namun kelebihan obat ini dapat diberikan secara oral sehingga dapat digunakan pada pasien rawat jalan dan di awal perkembangan penyakit COVID-19.[92]

Hasil dari beberapa uji klinik fase I untuk mengetahui farmakokinetik dan keamanan molnupiravir dan uji klinik fase IIa telah dipublikasi. Sementara itu, beberapa uji klinik fase II lainnya dan fase III masih berlangsung.

Studi fase IIa yang telah dipublikasikan menggunakan desain studi acak, tersamar ganda, dan berpembanding plasebo yang melibatkan 202 pasien COVID-19 dewasa derajat ringan-sedang rawat jalan untuk mengetahui keamanan, tolerabilitas, dan efek antivirus molnupiravir. Pasien diacak ke kelompok yang diberikan molnupiravir 200 mg vs plasebo (1:1) atau molnupiravir 400 atau 800 mg vs plasebo (3:1) yang diberikan 2x sehari selama 5 hari. Efikasi primer berdasarkan median *time to response for viral RNA negativity* menggunakan PCR, didapatkan 22 hari pada kelompok molnupiravir 200 mg, 27 hari pada molnupiravir 400 mg, 14 hari pada molnupiravir 800 mg, dan 15 hari pada kelompok plasebo. Molnupiravir secara

umum ditoleransi dengan baik mengingat KTD yang teramati hampir sama di semua kelompok.[93]

Uji klinik multinasional fase III acak, tersamar ganda, berpembanding plasebo MOVe-OUT melibatkan 1.550 pasien COVID-19 dewasa derajat ringan-sedang yang tidak dirawat di rumah sakit.[94,95] Seluruh subjek memiliki setidaknya satu faktor risiko peningkatan penyakit menjadi berat. Hasil analisis interim menunjukkan molnupiravir mengurangi risiko rawat inap atau kematian sebesar 50% akibat COVID-19 dengan rincian 7,3% (28/385) pada kelompok molnupiravir dibandingkan dengan 14,1% (53/377) pada kelompok plasebo di hari ke-29 (p=0,0012). Tidak ada kematian pada kelompok molnupiravir, sementara terdapat 8 kasus kematian pada kelompok plasebo. Efikasi molnupiravir tidak dipengaruhi oleh waktu munculnya gejala atau faktor risiko yang ada.[95]

Dari *sequencing* yang dilakukan terhadap 40% subjek pada analisis interim, molnupiravir menunjukkan efikasi yang konsisten terhadap varian Gamma, Delta, dan Mu yang merupakan penyebab sekitar 80% kasus COVID-19 pada penelitian tersebut. Hasil uji *in-vitro* juga menunjukkan nilai IC_{50} molnupiravir yang sebanding untuk varian Alpha, Beta, Gamma, dan Delta.[95]

Terkait dengan keamanan, KTD yang teramati pada kelompok molnupiravir sebanding dengan kelompok plasebo (35% vs 40%). Hasil serupa juga ditemukan untuk KTD yang terkait obat (12% vs 11%). Sedangkan KTD yang menyebabkan penghentian terapi masih lebih kecil proporsinya pada kelompok molnupiravir (1,3%) dibandingkan dengan plasebo (3,4%).[95] Berdasarkan hasil analisis interim tersebut, Molnupiravir akan segera diajukan ke US-FDA untuk mendapatkan EUA.

Therapeutic Goods Administration (TGA) Australia memberikan *granted provisional determination* untuk

molnupiravir sebagai langkah awal untuk proses registrasi obat tersebut. Molnupiravir dipertimbangkan sebagai antivirus yang berpotensi untuk pengobatan COVID-19 karena memiliki aktivitas spektrum luas terhadap berbagai virus RNA termasuk SARS-CoV-2.[96]

b. Indikasi dalam Uji Klinik[94]

Berdasarkan hasil analisis interim uji klinik fase III, molnupiravir digunakan untuk pengobatan pasien COVID-19 dewasa derajat ringan/sedang yang tidak dirawat di rumah sakit dengan setidaknya 1 faktor risiko perburukan gejala.[94,95]

c. Kontraindikasi

Belum ada informasi.

d. Mekanisme Kerja

Molnupiravir merupakan *prodrug* dari antivirus aktif analog ribonukleosida *β-D-N4-hydroxycytidine* (NHC, EIDD-1931) yang menunjukkan potensi untuk mengobati infeksi yang disebabkan oleh virus RNA berdasarkan hasil uji nonklinik. Molnupiravir dengan cepat dipecah dalam plasma menjadi EIDD-1931, yang setelah didistribusikan ke berbagai jaringan, diubah menjadi 59-trifosfat oleh kinase inang. EIDD-1931 5'-trifosfat adalah substrat alternatif yang kompetitif untuk polimerase RNA yang dependen terhadap pengkode RNA (*the virally encoded RNA-dependent RNA polymerase*). Setelah dimasukkan ke dalam RNA virus rantai yang baru, zat tersebut menginduksi efek antivirus melalui *viral error catastrophe* sehingga diprediksi dapat meningkatkan laju mutasi virus di atas ambang batas yang mengakibatkan gangguan pada virus dan menyebabkan virus punah.

Molnupiravir menunjukkan aktivitas *in-vitro* terhadap SARS-CoV-2 pada kultur sel epitelial di saluran pernapasan. Pemberian molnupiravir pada mencit untuk pencegahan dan pengobatan infeksi SARS-CoV-2 atau MERS-CoV menunjukkan perbaikan fungsi paru dan

menurunkan titer virus. Pada hewan coba musang yang menderita influenza A, molnupiravir menurunkan pelepasan dan infiltrasi selular inflamatori virus pada saluran hidung dengan respons antivirus humoral yang normal.[91]

e. Dosis

Belum ada informasi.

f. Interaksi Obat

Belum ada informasi.

g. Peringatan

Belum ada informasi.

h. Efek Samping

Belum ada informasi terkait efek samping molnupiravir. Beberapa KTD yang teramati pada pasien yang menerima molnupiravir berdasarkan hasil uji klinik fase I dan II adalah sakit kepala, diare, sakit punggung, ruam, insomnia, peningkatan alanin aminotransferase, dan *cerebrovascular accident.*[91,93]

4. PROKSALUTAMID

Tablet 100 mg

Status:

Kelompok D

a. Pendahuluan

Proksalutamid adalah antagonis reseptor androgen nonsteroid generasi kedua yang lebih poten dibandingkan komponen antiandrogen lainnya, seperti enzalutamid atau bikalutamid.[97,98] Obat ini sebelumnya dikembangkan untuk pengobatan kanker prostat dan payudara dan kini sedang diuji klinik untuk pengobatan COVID-19.[98]

Laporan WHO menunjukkan bahwa progresi penyakit dan persentase kematian pada laki-laki akibat COVID-19 lebih besar dibandingkan pada perempuan.[99] Berdasarkan temuan tersebut diperoleh hipotesis terkait

potensi peranan androgen dalam patofisiologi penyakit tersebut.[100,99]

Saat ini terdapat 5 studi efikasi dan keamanan proksalutamid dalam pengobatan COVID-19 yang terdaftar pada clinicaltrials.gov.[101] Beberapa diantaranya telah memberikan hasil dan dipublikasi sebagai berikut:

1) Uji klinik dengan desain acak, tersamar ganda, prospektif dilakukan pada pasien COVID-19 dewasa laki-laki dan 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 plasebo. Lebih lanjut lagi, waktu untuk remisi klinis berkurang secara signifikan pada kelompok proksalutamid dibandingkan plasebo.[102]
2) Uji klinik fase III Proxa-Rescue AndroCoV dilakukan dengan desain acak, tersamar ganda, prospektif, dan berpembanding plasebo pada 645 pasien COVID-19 dewasa laki-laki dan perempuan yang dirawat inap, tidak memerlukan ventilasi mekanik saat diacak, dan mendapatkan terapi standar tanpa antivirus. Hasil studi menunjukkan pemberian 300 mg proksalutamid sekali sehari selama 14 hari dapat meningkatkan *recovery rate* pada hari ke-14, yaitu sebesar 81,4% pada kelompok proksalutamid dan 35,7% pada kelompok plasebo (*risk ratio*=2,28; 95% *Confidence Interval* [CI]= 1,95–2,26; p<0,001), dan menurunkan tingkat kematian (*all cause mortality*) pada hari ke-28, yaitu 11% pada kelompok proksalutamid dan 49,4% pada kelompok plasebo (*Hazard Ratio* [HR]=0,16; 95%CI=0,11–0,24).[97,103]
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 *(risk ratio*=0,09; 95%CI=0,03–0,27).[104]

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.[98]

b. Indikasi sesuai Uji Klinik

1) Pengobatan COVID-19 yang dirawat inap dan tidak memerlukan ventilasi mekanik.[98,105]
2) Pengobatan COVID-19 derajat ringan-sedang yang tidak dirawat inap.[101]

c. Kontraindikasi

Hipersensitif terhadap zat aktif atau salah satu eksipien.[102]

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.[106]

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 COVID-19 sehingga merupakan obat yang berpotensi untuk pengobatan COVID-19.[97,100,102,104,105,107,108]

Proksalutamid juga memegang peran 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.

e. Dosis

1) Dosis proksalutamid berdasarkan uji klinik:
   a) 200 mg/hari diberikan selama 7 hari untuk pasien dengan gejala ringan rawat jalan[102, 104,108,]; atau
   b) 300 mg/hari diberikan selama 14 hari untuk pasien dengan gejala sedang dan berat rawat inap.[97,105,107]
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.[106]

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).[106]

Tabel 12. Efek Hambatan Proksalutamid pada Enzim CYP450

CYP450	Substrat	IC_{50} (µM)
CYP1A2	Fenasetin	>200
CYP2C9	Tolbutamid	8
CYP2C19	Omeprazol	8
CYP2D6	Deksmetorfan	5
CYP3A4	Midazolam	56
CYP3A4	Testosteron	1
CYP2E1	Klorzoksazon	>200

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 induktor dan penghambat kuat/sedang CYP3A4, serta substrat CYP3A4/CYP2D yang indeks terapinya sempit, harus dilakukan secara hati-hati.

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.*[97,102,104]

5. OSELTAMIVIR
Kapsul 75 mg
Status:
Kelompok E

a. Pendahuluan

Oseltamivir sebagai penghambat neuraminidase

diketahui efektif melawan influenza A dan B, serta merupakan obat lini pertama yang umum digunakan sebagai antiviral di beberapa rumah sakit. Hasil *post-hoc* analisis uji klinik acak, terbuka yang dilakukan pada pasien usia >1 tahun dengan *influenza like illness* yang positif *coronavirus* (tidak termasuk SARS-CoV-2) menunjukkan pemulihan yang lebih cepat ketika oseltamivir ditambahkan pada pengobatan standar dibandingkan dengan pengobatan standar saja.[109]

Berdasarkan studi di Tiongkok, diketahui bahwa berdasarkan analisis *in-silico* ditemukan bahwa asam karboksilat oseltamivir lebih baik mengikat situs aktif 3CLpro secara efektif, tetapi efek hambatannya tidak kuat. Hasil studi lebih lanjut, menemukan bahwa oseltamivir tidak efektif melawan SARS-CoV-2 secara *in-vitro*. Selain itu, laporan kasus pada 72 pasien COVID-19 menunjukkan oseltamivir tidak efektif memperbaiki gejala dan tidak memperlambat perkembangan penyakit.[15]

Menurut *Massachusetts General Hospital* COVID-19 *Treatment Guideline*, oseltamivir tidak direkomendasikan untuk diberikan karena tingkat ko-infeksi influenza pada pasien COVID-19 cukup rendah.[110] Pada pedoman NIH dicantumkan bahwa pasien rawat inap yang diduga terinfeksi SARS-CoV-2, influenza, atau keduanya (ko-infeksi) perlu mendapatkan pengobatan dengan oseltamivir secepatnya tanpa menunggu hasil positif infeksi influenza. Jika terkonfirmasi positif COVID-19 dan tidak terdiagnosis terinfeksi influenza (dari spesimen saluran pernapasan bagian atas), oseltamivir dihentikan pada pasien yang tidak diintubasi. Pada pasien yang diintubasi, oseltamivir dilanjutkan sampai diperoleh hasil negatif influenza menggunakan sampel saluran pernapasan bagian bawah.[10]

Beberapa uji klinik osetalmivir terhadap COVID-19

masih berlangsung saat ini di beberapa negara, termasuk Indonesia.[111,112]

b. Indikasi

Sebagai obat terdaftar

Pengobatan influenza

1) Untuk pasien dewasa dan anak ≥1 tahun yang mengalami gejala influenza, saat virus influenza sedang mewabah dalam komunitas.
2) Manfaat terlihat bila pengobatan dimulai dalam 2 hari sejak munculnya gejala.
3) Indikasi didasarkan pada uji klinik influenza yang terjadi secara alami dengan infeksi utama adalah influenza A.[113]

Pencegahan influenza

1) Pencegahan pasca paparan pada dewasa dan remaja usia ≥13 tahun setelah berinteraksi dengan pasien influenza saat virus influenza sedang mewabah di komunitas.
2) Penetapan penggunaan oseltamivir untuk pencegahan ditetapkan berdasarkan kondisi dan populasi kasus yang membutuhkan perlindungan. Pada situasi pengecualian (seperti ketidaksesuaian penyakit dengan ketersediaan vaksin dan keadaan pandemi), pencegahan sementara dapat dipertimbangkan.
3) Oseltamivir bukan pengganti vaksin influenza. Pengunaan antivirus untuk pengobatan dan pencegahan influenza harus ditetapkan berdasarkan rekomendasi pemerintah dengan mempertimbangkan keberagaman epidemiologi dan dampak penyakit pada wilayah geografi dan populasi pasien yang berbeda.[113]

Berdasarkan Manajemen Klinis Tata Laksana COVID-19 di Fasyankes

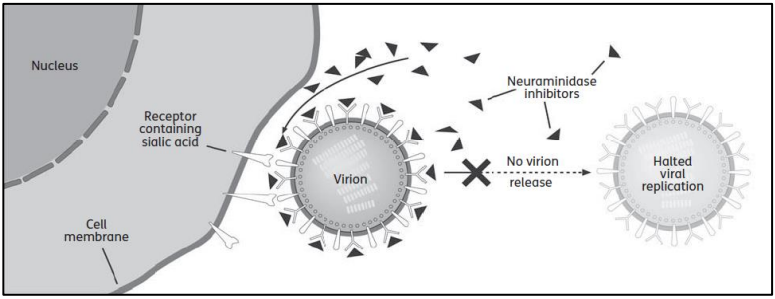
Dapat diberikan pada kondisi pasien COVID-19 yang

diduga terinfeksi virus influenza.[9]

c. Kontraindikasi

Hipersensitivitas terhadap oseltamivir dan eksipien.[113]

d. Mekanisme Kerja



Gambar 3. Mekanisme Kerja Oseltamivir[114]

Oseltamivir fosfat adalah *prodrug* dari oseltamivir karboksilat yang merupakan inhibitor selektif dan poten dari enzim neuraminidase virus influenza A dan B, sehingga menghambat infeksi virus tersebut dan replikasi virus secara *in-vitro*. Enzim neuraminidase virus berperan penting dalam pelepasan partikel virus yang baru terbentuk dari sel yang terinfeksi dan penyebarluasan penularan virus.[113,114]

e. Dosis

Berdasarkan Manajemen Klinis Tata Laksana COVID-19 di Fasyankes

Oseltamivir 75 mg 2x sehari.[9]

f. Peringatan dan Perhatian

1) Belum ada bukti manfaat dan keamanan oseltamivir untuk:
   a) pencegahan influenza pada anak <12 tahun,
   b) pengobatan dan pencegahan influenza pada pasien gangguan sistem imun,

c) pengobatan influenza pada pasien jantung kronis dan/atau gangguan pernapasan.

2) Kasus anafilaksis dan reaksi kulit serius termasuk *toxic epidermal necrolysis*, *Steven Johnson's Syndrome* dan eritema multiformis dilaporkan pada pemantauan pasca pemasaran. Hentikan pemberian oseltamivir bila terjadi reaksi hipersensitivitas serius.[113]

g. Interaksi Obat

1) Tidak diperlukan penyesuaian dosis bila diberikan bersama probenesid pada pasien dengan fungsi ginjal yang baik.
2) Tidak terdapat interaksi farmakokinetik dengan amoksisilin.
3) Hati-hati pemberian bersama obat dengan indeks terapi sempit (klorpropamid, metotreksat, fenilbutazon).[113]

h. Efek Samping

Efek samping yang paling sering dilaporkan adalah mual, muntah, nyeri abdomen, epistaksis, ganguan pendengaran, dan konjungtivitis.[113]

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.[10]

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.[8,45,115]

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.[8]

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.[1168]

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.[8]

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.[8]

Manajemen Klinis Tata Laksana COVID-19 di Fasyankes juga merekomendasikan penggunaan kortikosteroid untuk pasien COVID-19 sebagai berikut:

a. pasien dewasa COVID-19 derajat berat atau kritis (yang mendapat suplementasi oksigen atau ventilator); dan
b. pasien COVID-19 anak derajat sedang, berat, kritis, atau mengalami MIS-C yang berhubungan dengan COVID-19.[9]

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.[8,41]

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.[41]

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.[117]

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.[44] Selain itu, pada panduan penanganan COVID-19 di beberapa negara, di antaranya Indonesia, Australia, Inggris, Amerika Serikat, Jepang dan Kanada, deksametason direkomendasikan untuk pasien COVID-19 dewasa yang dirawat inap dan membutuhkan terapi suplementasi oksigen, termasuk ventilasi mekanik.[9,10,11,118,119, 120]

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 resisten 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.[121]

Berdasarkan Manajemen Klinis Tata Laksana COVID-19 di Fasyankes

Antiinflamasi pada pasien COVID-19 dewasa derajat berat yang mendapat suplementasi oksigen atau menggunakan ventilasi mekanik dan pasien COVID-19 anak derajat sedang hingga berat.[9]

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;[121]
7) mendapat vaksin hidup/dilemahkan.

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.[121]

e. Dosis

Untuk COVID-19

Lihat Tabel 2 Tata Laksana Klinis Pasien Dewasa yang terkonfirmasi COVID-19 dan Tabel 5 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.[121]

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.[121]

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.*[121]

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.[122]

Untuk COVID-19

Jika deksametason tidak tersedia.[9]

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.[122]
4) Ulkus gastrik atau duodenal, TBC aktif.

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).[123] Kesemuanya ini menimbulkan efek imunosupresi.

d. Dosis

Untuk COVID-19

Lihat Tabel 2 Tata Laksana Klinis Pasien Dewasa yang terkonfirmasi COVID-19 dan Tabel 5 Dosis Obat Potensial yang dapat Digunakan untuk Pasien COVID-19 Anak pada BAB III.[9]

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 resistensi 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.[122]

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.[122]

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.[122]

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.[122]

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.[122]

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).[122]

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 .[122]

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.[124]
Untuk COVID-19:
1) Pada pasien dewasa: jika deksametason tidak tersedia.

2) Pada pasien neonatus: menjadi obat pilihan.[9]

b. Kontraindikasi

1) lnfeksi jamur sistemik.
2) Hipersensitivitas terhadap komponen obat.
3) Mendapatkan vaksin hidup atau vaksin hidup yang telah dilemahkan.[124]
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.[124]

d. Dosis

Untuk COVID-19

Lihat Tabel 2 Tata Laksana Klinis Pasien Dewasa yang terkonfirmasi COVID-19 dan Tabel 5 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 resistensi 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.[124]

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.[124]

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 di dokumentasikan secara hati-hati dalam rekam medis bayi untuk membantu dalam tindak lanjut.[58]

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. [58]

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.[124]

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.[125]
Untuk COVID-19:
1) Pasien dewasa: jika deksametason atau metilprednisolon tidak tersedia.
2) Pasien anak: lihat Tabel 5 Dosis Obat Potensial yang dapat Digunakan untuk Pasien COVID-19 Anak pada BAB III.

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.[125]
4) Mendapat vaksin hidup atau dilemahkan.

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.[125]

d. Dosis

Untuk COVID-19:

Prednison 40 mg, diberikan sekali sehari atau dalam 2 dosis terbagi selama rawat inap atau maksimal 10 hari.[118]

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.[125]

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.[125]

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.[125]

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 direncanakan uji klinik menggunakan obat uji antibodi monoklonal di Indonesia. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kementerian Kesehatan menyatakan bahwa Indonesia mendapat donasi sejumlah vial bamlanivimab dan etesevimab serta senyawa imunomodulator, yaitu baricitinib. Bersama dengan pihak terkait, seperti pakar di berbagai bidang, Badan POM, dan klinisi yang tergabung dalam 5 OP, sedang disusun protokol uji klinik untuk kedua obat tersebut. Antibodi monoklonal lainnya juga direncanakan akan masuk ke

Indonesia dalam bentuk donasi dan akan dilaksanakan uji klinik serupa.

ANTIVIRUS

1. 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.[126,127]

Hasil interim uji klinik fase I regdanvimab dengan desain acak, tersamar ganda, berpembanding plasebo pada pasien sehat menunjukkan tidak adanya KTD terkait obat yang bermakna dan KTD pada dosis maksimal yang dapat ditoleransi (80 mg/kg).[128,129]

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.[127] 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%.[127,130]

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.[127,131]

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.[127,132]
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.[133]
3) EMA memberikan CMA untuk penggunaan regdanvimab untuk pengobatan COVID-19 terkonfirmasi positif pada pasien dewasa yang tidak membutuhkan terapi oksigen dan berisiko tinggi mengalami COVID-19 derajat berat.[134,135]

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 termasuk 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.[127]

c. Kontraindikasi

Hipersensitif terhadap zat aktif atau salah satu eksipien (*L-histidine, L-histidine monohydrochloride monohydrate, L-arginine monohydrochloride, polysorbate 80, water for injections*).[127]

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.[126,127]

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.[127] 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.[136]

e. Dosis

Regdanvimab hanya dapat diberikan jika penyedia layanan kesehatan memiliki fasilitas untuk mengatasi KTD yang berat, seperti anafilaksis.[127]

1) Rekomendasi dosis

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 13.

2) Durasi pengobatan dan pemantauan

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

3) Populasi khusus

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 13. 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 13).

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.[127]

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
Belum ada studi fertilitas yang dilakukan.[127]

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.[127]

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 14 berdasarkan sistem kelas organ dan frekuensi.

Tabel 14. 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.[127]

2. 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.[137,138] Efikasi dan keamanan sotrovimab untuk penggunaan pada kasus COVID-19 telah diteliti pada studi fase III *COVID-19 Monoclonal antibody Efficacy Trial-Intent to Care Early* (COMET-ICE). Studi tersebut belum terpublikasi di *journal peer-reviewed*. Studi COMET-ICE dilakukan dengan desain acak, tersamar ganda, dan berpembanding plasebo pada 583 pasien COVID-19 dewasa rawat jalan derajat ringan hingga sedang, usia ≥ 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) yang mendapatkan sotrovimab 500 mg secara infus intravena sebagai monoterapi atau plasebo. Studi ini menunjukkan hasil menurunkan kejadian progresifitas (rawat inap atau meninggal) pada hari ke-29 pada kelompok sotrovimab sebesar 1% sedangkan plasebo 7% (HR=0,14; 95%CI=0,04-0,56), atau secara bermakna menurunkan risiko rawat inap dan kematian pada hari ke-29 sebesar 79%. Sotrovimab juga diketahui dapat ditoleransi dengan baik.[137,139,140]

Selain studi tersebut, juga terdapat 5 studi yang sedang berlangsung, yaitu

1) Studi fase II *Blocking Viral Attachment and Cell Entry with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibodies*-4 (BLAZE-4) dengan desain acak, tersamar ganda, dan berpembanding plasebo pada pasien COVID-19 dengan gejala ringan hingga sedang.[141,142]

2) Studi fase II COMET-PEAK yang pelaksanaannya dibagi menjadi 2 bagian, yaitu bagian A untuk membandingkan keamanan, efikasi, dan farmakokinetika pemberian sotrovimab Gen 1 dan 2 yang diberikan secara infus intravena, dan bagian B yang membandingkan pemberian Gen 2 sotrovimab secara infus interavena dan injeksi intramuskular.[140]
3) Studi *The Accelerating COVID-19 Therapeutic Interventions and Vaccines-3-Theurapeutics for Inpatients with COVID-19* (ACTIV-3-TICO) bertujuan untuk menilai efikasi dan keamanan sotrovimab terhadap pasien COVID-19 yang dirawat inap dan memiliki gejala ≤12 hari, dengan atau tanpa disfungsi atau gagal organ tingkat akhir. Pada 1 Maret 2021, *Data and Safety Monitoring Board* (DSMB) merekomendasi untuk menghentikan perekrutan subjek untuk subprotokol sotrovimab dan melakukan *follow-up* terhadap subjek yang sudah dilakukan randomisasi.[143]
4) COMET-TAIL, studi fase III yang ditujukan untuk menilai pengaruh pemberian sotrovimab secara intramuskular pada pasien COVID-19 dewasa dengan risiko tinggi dalam menurunkan risiko rawat inap dan kematian karena COVID-19.[140]
5) COMET-STAR, studi fase III yang ditujukan untuk menilai kemampuan sotrovimab dalam mencegah infeksi bergejala. Studi diperkirakan akan dilaksanakan pada TW-II 2021.[140]

Kelima studi tersebut belum menghasilkan data terkait efikasi, namun data awal menunjukkan bahwa tidak ada masalah keamanan yang teramati pada kelompok yang memperoleh sotrovimab.[139]

Berdasarkan hasil uji klinik tersebut di atas, beberapa negara dan WHO memberikan persetujuan atau rekomendasi penggunaan sotrovimab dalam kondisi

darurat, antara lain:

1) 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.[144]
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.[137,145]
3) Uni Emirat Arab, Kuwait dan Bahrain menerbitkan EUA untuk sotrovimab.[146]
4) *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.[147]
5) Italia menyetujui distribusi sementara sotrovimab hingga 31 Januari 2022 untuk menurunkan tingkat keparahan COVID-19.[148]
6) *National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce Australia* menyatakan bahwa sotrovimab tidak digunakan untuk pengobatan COVID-19 selain dalam kerangka uji klinik.[11]

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, risiko 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 gender 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]).[137]

c. Kontraindikasi

Hipersensitif terhadap zat aktif atau salah satu eksipien (*histidine, histidine monohydrochloride monohydrate, sucrose, polysorbate 80, methionine*).[138]

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.[137,138]

Aktivitas antivirus,

Sotrovimab diketahui memiliki kemampuan menetralisasi SARS-CoV-2 secara *in vitro* (EC_{50} 100,1 ng/mL) dan *in-vivo* (≥5 mg/kg pada hamster yang terinfeksi SARS-CoV-2), 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.[32,34] Studi resistensi antivirus secara *in-vitro* menunjukkan bahwa sotrovimab dapat mempertahankan aktivitasnya terhadap VoCs, termasuk varian Alpha, Beta, dan Gamma.[137,139, 141,148]

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 infus selesai.[137,138]

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.

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.[137,138]

a) Persiapan pengenceran
   i. Ambil satu vial sotrovimab dari lemari pendingin

(2°C-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).

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
    Perbedaan farmakokinetik sotrovimab pada pasien usia lanjut dibandingkan dengan pasien yang lebih muda belum diketahui.
11) Gangguan ginjal
    Uji klinik untuk mengevaluasi efek gangguan ginjal pada farmakokinetika sotrovimab belum dilakukan. 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.[137,138]

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.

Belum ada studi terkait efek pemberian sotrovimab bersamaan dengan vaksin COVID-19. [137,138]

h. Efek Samping

1) Keamanan sotrovimab dievaluasi berdasarkan analisis interim studi acak dan berpembanding plasebo pada 868 pasien COVID-19 yang tidak dirawat inap (COMET-ICE). Seluruh pasien menerima 1 dosis infus intravena sotrovimab 500 mg atau plasebo. KTD dapat dilihat pada Tabel 15. Dua pasien menerima interupsi terapi yang disebabkan oleh 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. Kejadian yang terjadi dalam 24 jam meliputi pireksia, demam, pusing, gangguan bernapas, pruritus, dan ruam. Seluruh kejadian bersifat ringan hingga sedang.
3) Tidak ada kejadian yang terkait dengan ADE. Kejadian yang terjadi dengan frekuensi ≥1% pada kelompok sotrovimab adalah diare (<1% pada kelompok plasebo). Kejadian yang sering lainnya adalah ruam (2%). Seluruh KTD dengan frekuensi ≥1% terjadi pada kelompok plasebo. Tidak ada KTD lain yang dilaporkan lebih tinggi pada kelompok

sotrovimab dibandingkan dengan plasebo.

4) Pada studi COMET-ICE, rawat inap termasuk yang disebabkan karena perburukan COVID-19 dianggap sebagai KTD serius. KTD dilaporkan pada 7/430 (2%) pasien yang menerima sotrovimab dan 26/438 (6%) yang menerima plasebo. Diverkulitis dilaporkan terjadi pada 2 subjek yang menerima sotrovimab, dengan riwayat sebelumnya diverkulitis dan obesitas. Laporan tunggal pasca pemberian sotrovimab meliputi: *non-small cell lung cancer*, obstruksi usus halus, hiperglikemia, dan diabetes mellitus. Laporan tunggal pasca pemberian plasebo, meliputi hipovolemia, gagal napas akut, dispnea, hipoksia, emboli paru, tekanan pernapasan, pankreatitis obstruktif, penurunan saturasi oksigen, dan cedera ginjal akut.

Tabel 15. Daftar KTD yang Dilaporkan Setidaknya pada 1% Pasien Kelompok Terapi Studi COMET-ICE

	Sotrovimab 500 mg (N=430)	**Plasebo (N=438)**
Pneumonia COVID-19	4 (<1%)	14 (3%)
Sakit kepala	3 (<1%)	9 (2%)
Pneumonia	0	7 (2%)
Dehidrasi	0	5 (1%)
Dispnea	2 (<1%)	5 (1%)
Mual	4 (<1%)	5 (1%)
Diare	6 (1%)	3 (<1%)

5) 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 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.[137,138]

3. 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.[149,150]

Efikasi dan keamanan bamlanivimab dan etesevimab untuk pengobatan COVID-19 telah diteliti melalui beberapa studi sebagai berikut:

1) Interim analisis studi fase II BLAZE-1 yang didesain acak, tersamar ganda dan berpembanding plasebo

pada 452 pasien (median usia 45 (18-86) tahun untuk kelompok bamlanivimab dan 46 (18-77) tahun untuk kelompok plasebo yang didiagnosis COVID-19 derajat ringan-sedang (dalam 3 hari setelah test PCR positif) serta menerima infus intravena tunggal bamlanivimab dengan dosis 700 mg, 2.800 mg, atau 7.000 mg atau plasebo menunjukkan bahwa pemberian bamlanivimab dengan dosis 2.800 mg secara bermakna dapat menurunkan *viral load* (p=0.02) pada hari ke-11, sedangkan dua dosis lainnya tidak menyebabkan penurunan yang bermakna (dosis 700 mg, p=0,38; dosis 7.000 mg, p=0,70). Pada hari ke- 2 hingga 6, pasien yang menerima bamlanivimab mengalami sedikit penurunan keparahan gejala dibandingkan kelompok plasebo. Persentase pasien yang mengalami rawat inap atau kunjungan ke unit gawat darurat pada hari ke-29 adalah 1,6% pada kelompok terapi dan 6,3% pada kelompok plasebo. Pada analisis dengan pasien risiko tinggi (BMI ≥35 atau usia ≥65 tahun) menunjukkan 4/95 (4%) pasien kelompok terapi mengalami rawat inap atau kunjungan ke unit gawat darurat dibandingkan 7.48 (15%) pada kelompok plasebo.[151]

2) Studi fase II/III BLAZE-1 yang mengikutsertakan 577 pasien COVID-19 gejala ringan-sedang (rata-rata berumur 44,7 tahun) menunjukkan tidak adanya perubahan bermakna *viral load* pada kelompok yang diberikan 3 dosis berbeda bamlanivibab monoterapi (700 mg, 2800 mg, atau 7.000 mg) dibandingkan dengan plasebo. Pengobatan dengan kombinasi bamlanivimab 2.800 mg dan etesevimab 2.800 mg secara bermakna menurunkan log *viral load* SARS-CoV-2 pada hari ke-11 dibandingkan plasebo.[152]
3) Studi fase III BLAZE-1 pada 1.035 pasien COVID-19 derajat ringan-sedang (rerata usia 53,8±16,8 tahun)

yang mempunyai risiko tinggi perburukan menjadi derajat berat menunjukkan bahwa pemberian bamlanivimab 2.800 mg dan etesevimab 2.800 mg secara bersamaan dapat secara bermakna (70%) menurunkan rawat inap dan kematian akibat semua penyebab (11/518 (2.1%) pada kelompok intervensi vs 36/517 (7.0%) pada kelompok plasebo).[153,154]

4) Studi fase III BLAZE-1 lainnya yang mengikutsertakan 769 pasien COVID-19 berisiko tinggi usia 12 tahun ke atas dengan gejala ringan hingga sedang menunjukkan bahwa pemberian kombinasi 700 mg bamlanivimab dan 1.400 mg etesevimab dapat secara bermakna (87%) menurunkan rawat inap dan kematian akibat COVID-19 pada pasien dengan risiko tinggi yang baru terdiagnosis COVID-19. Tidak ada kematian pada pasien yang menerima kombinasi bamlanivimab dan etesevimab.[153]
5) Studi fase II BLAZE-4 pada pasien COVID-19 usia ≥18 tahun derajat ringan-sedang dengan desain acak, tersamar ganda, dan berpembanding plasebo menunjukkan bahwa data *viral load,* dan farmakokinetik/farmakodinamik kombinasi bamlavinimab 700 mg dengan etesevimab 1.400 mg serupa dengan bamlanivimab 2.800 mg dan etesevimab 2.800 mg.[153]

Selain studi di atas, juga terdapat beberapa studi yang masih berlangsung dan hasilnya belum dipublikasi sebagai berikut:

1) BLAZE-2 (NCT04497987), studi fase III dengan desain acak, tersamar ganda, dan berpembanding plasebo yang ditujukan untuk mengetahui efikasi dan keamanan bamlanivimab tunggal dan dalam kombinasi dengan etesevimab dalam mencegah infeksi COVID-19 serta pada pasien dan staf yang

terinfeksi COVID-19 yang tinggal pada fasilitas perawatan jangka panjang (*assisted living facility*). Studi ini merupakan kolaborasi Eli Lily dengan *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID).[155]

2) Uji klinik fase II/III ACTIV-2 (NCT04518410) menggunakan desain acak pada pasien dengan gejala COVID-19 dan tidak dirawat inap. Pada studi ini terdapat beberapa antibodi monoklonal, termasuk bamlanivimab dan etesevimab, yang dijadikan sebagai objek uji.[156]
3) ACTIV-3 (NCT04501978), uji klinik fase III dengan desain multisenter, adaptif, acak, tersamar, dan berpembanding plasebo untuk menilai keamanan dan efikasi beberapa antibodi monoklonal, termasuk bamlanivimab dan etesevimab, dikombinasikan dengan remdesivir sebagai standar terapi pada pasien COVID-19 yang dirawat inap.[157]

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

1) US-FDA memberikan EUA untuk kombinasi 700 mg bamlanivimab dan 1.400 mg etesevimab untuk pasien COVID-19 dewasa dan remaja (≥12 tahun dan BB ≥40 kg) dengan derajat ringan-sedang yang memiliki risiko perburukan dan/atau rawat inap.[150,158] Namun, NIH *Treatment Guideline Panel* mengeluarkan pernyataan pada 4 Agustus 2021 bahwa kombinasi bamlanivimab dan etesevimab tidak direkomendasikan untuk pengobatan COVID-19 karena efektivitasnya menurun untuk varian Beta dan Gamma.[10] Pada 27 Agustus 2021, pemerintah Amerika Serikat memutuskan bahwa bamlanivimab dan etesevimab diizinkan untuk

pengobatan COVID-19 hanya di negara bagian, teritori, dan yurisdiksi tertentu berdasarkan data yang menunjukkan frekuensi varian yang resisten terhadap bamlanivimab dan etesevimab ≤5% dan tidak diizinkan jika ditemukan frekuensi varian yang resisten terhadap bamlanivimab dan etesevimab >5%.[159]

2) EMA menyatakan bahwa bamlanivimab dan etesevimab dapat digunakan bersamaan untuk pasien COVID-19 yang tidak memerlukan suplementasi oksigen dan memiliki risiko tinggi perburukan menjadi berat. Selain itu, EMA menyatakan bahwa meskipun manfaat penggunaan bamlanivimab tunggal masih belum diketahui secara pasti, namun dapat dipertimbangkan sebagai pilihan terapi.[160,161]
3) *Health Canada* memberikan persetujuan penggunaan 700 mg bamlanivimab 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.[162] Namun, *Health Canada* juga memperingatkan adanya risiko potensial kegagalan terapi bamlanivimab akibat varian baru SARS-CoV-2.[163]

b. Indikasi

Pengobatan pasien COVID-19 dewasa dan remaja (≥12 tahun dan BB ≥40 kg) derajat ringan-sedang (tidak membutuhkan suplementasi oksigen) dengan risiko perburukan dan/atau rawat inap.[150,164]

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 (misalnya 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 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]).[150,164]

c. Kontraindikasi

Hipersensitif terhadap zat aktif atau salah satu eksipien (*L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, sodium chloride, sucrose, polysorbate 80, WFI*).[164]

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 namun saling tumpang tindih di bagian RBD protein *spike.* Penggunaan kombinasi kedua obat ini diperkirakan dapat mengurangi risiko resistensi virus.[150,164]

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.[150]

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.[150]

Resistensi antiviral

Munculnya varian virus yang resisten terhadap bamlanivimab dan/atau etesevimab dapat berpotensi menyebabkan kegagalan terapi.[150]

Tabel 16. Data Netralisasi Kepekaan Bamlanivimab dan Kombinasi Bamlanivimab + Etesevimab terhadap Varian Virus

Varian	Substitusi utama yang diuji[a]	Besar Penurunan Kepekaan	
		Bamlanivimab tunggal	Kombinasi Bamlanivimab + Etesevimab
Alpha (UK, B.1.1.7)	N501Y	Tidak ada perubahan[b]	Tidak ada perubahan[b]
Beta (Afrika Selatan, B.1.351)	K417N + E484K + N501Y	>2.360 kali [c]	215 kali[c]
Gamma (Brazil, P.1)	K417T + E484K + N501Y	>2.360 kali[c]	>46 kali[c]
Epsilon (California, B.1427/B.1429)	L452R	>1.020 kali[c]	9 kali[d]
Iota (New York, B.1.526)[e]	E484K	>2.360 kali[c]	31 kali

[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]Bamlanivimab tunggal dan kombinasi bamlanivimab+etesevimab

diperkirakan tidak aktif terhadap varian virus tersebut. Tidak ada aktivitas yang terobservasi pada konsentrasi yang diujikan untuk varian Gamma.
[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.

e. Dosis

1) <u>Rekomendasi dosis</u>

Dosis 700 mg bamlanivimab dan 1.400 mg etesevimab untuk pasien COVID-19 dewasa dan anak (≥12 tahun dengan BB ≥40 kg) derajat ringan-sedang. Pemberian bamlanivimab dan etesevimab bersamaan sesegera mungkin setelah terkonfirmasi positif COVID-19 dan dalam 10 hari onset gejala.[150,164]

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.[150,164]

3) <u>Populasi khusus</u>

a) Kehamilan atau laktasi
Tidak diperlukan penyesuaian dosis pada wanita hamil maupun menyusui.

b) Anak
Keamanan dan efikasi bamlanivimab dan etesevimab pada usia <12 tahun belum diketahui. Tidak perlu penyesuaian dosis untuk anak usia ≥12 tahun. Obat ini tidak disetujui penggunaannya pada pasien dengan BB <40 kg atau usia <12 tahun.

c) Usia lanjut
Tidak perlu penyesuaian dosis untuk usia ≥65 tahun.

d) Gangguan ginjal
Tidak diperlukan penyesuaian dosis pada pasien

dengan gangguan ginjal.

e) Gangguan hati

Tidak diperlukan penyesuaian dosis pada pasien gangguan hati ringan. Belum ada studi pada pada pasien gangguan hati sedang/berat.[150,164]

4) Prosedur Penyiapan

Larutan untuk infus bamlanivimab dan etesevimab harus disiapkan oleh tenaga kesehatan menggunakan teknik aseptik.[150,164]

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 17 dan 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 17 dan Tabel

18). Karena ada potensi kelebihan kapasitas volume kantong infus, perlu diperhatikan pemilihan kapasitas kantong infus yang cukup besar.

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.

Tabel 17. Rekomendasi Pengenceran dan Instruksi Pemberian Infus Intravena Bamlanivimab dan Etesevimab pada Pasien dengan BB ≥50 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	310 mL/jam	60 menit

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

Tabel 18. Rekomendasi Pengenceran dan Instruksi Pemberian Infus Intravena Bamlanivimab dan Etesevimab pada Pasien dengan BB <50 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

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[b]	310 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 pemberian infus minimal untuk pasien dengan berat badan di bawah 50 kg yang diberikan bamlanivibab dan etesevimab bersaman dengan menggunakan kantong infus *previleed* NaCl 0,9% ukuran 250 mL harus diperpanjang hingga 70 menit untuk mejamin keamanan penggunaan (*endotoxin load*).

f. Peringatan dan Perhatian

1) Hipersensitivitas

Reaksi anafilaksis telah dilaporkan pasca pemberian infus bamlanivimab dengan atau tanpa 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 pada pemberian infus bamlanivimab dengan atau tanpa etesevimab. Reaksi terkait infus dapat berat atau mengancam jiwa. Tanda dan gejala reaksi terkait infus dapat berupa demam, kesulitan bernapas, penurunan saturasi oksigen, 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.

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

   Perburukan klinis pasca pemberian bamlanivimab telah dilaporkan dan dapat meliputi gejala demam, hipoksia atau peningkatan kesulitas bernapas, aritmia, kelelahan, dan gangguan mental. Beberapa kejadian tersebut membutuhkan rawat inap. Tidak diketahui apakah kejadian tersebut terkait dengan penggunaan bamlanivimab 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 pasien:

   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.

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.

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

Penggunaan bamlanivimab dan etesevimab tidak disetujui untuk pasien anak <12 tahun atau BB <40 kg. Keamanan dan efektivitas kombinasi bamlanivimab dan etesevimab pada remaja masih dievaluasi pada uji klinik yang sedang berjalan.

Farmakokinetik bamlanivimab 700 mg dan etesevimab 1.400 mg telah dievaluasi pada pasien ≥12 tahun atau dengan BB ≥40 kg. Data menunjukkan paparan plasma pada pasien tersebut sebanding dengan yang teramati pada pasien dewasa. Farmakokinetik bamlanivimab dan etesevimab belum dievaluasi pada pasien anak usia <12 tahun atau BB <40 kg.

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 ≥70 tahun. Berdasarkan analisis farmakokinetik populasi, tidak terdapat perbedaan farmakokinetik bamlanivimab atau etesevimab pada pasien usia lanjut dibandingkan dengan pasien yang lebih muda.

9) Gangguan ginjal
Bamlanivimab dan etesevimab tidak dieliminasi utuh di 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.[150,164]

g. Interaksi Obat

1) Belum ada studi interaksi obat yang dilakukan.
2) Bamlanivimab dan etesevimab adalah antibodi monoklonal yang diperkirakan dieliminasi melalui degradasi proteolitik asam amino. Kedua obat ini

tidak diekskresikan utuh 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.

3) Respons imun
Pemberian bamlanivimab dan etesevimab secara bersamaan dengan vaksin COVID-19 belum diteliti.[150,164]

h. Efek Samping

1) Data keamanan bamlanivimab dan etesevimab terutama berdasarkan hasil studi pada 1.400 pasien rawat jalan dengan dosis yang direkomendasikan atau yang lebih tinggi (studi BLAZE-1 dan BLAZE-4).
2) KTD di bawah ini telah terobservasi pada pasien yang menerima kombinasi bamlanivimab dan etesevimab dengan dosis yang disetujui atau lebih tinggi:
   a) Anafilaksis (n=1; 0,07%)
   b) Reaksi terkait infus (n=16; 1,1%)
   Seluruh proses infus dihentikan dan kejadian tersebut dapat diatasi.
3) Pada studi fase II BLAZE-1, 2% subjek yang mendapat bamlanivimab dan etesevimab, serta 1% subjek yang diberi plasebo mengalami hipersensitivitas segera. Kejadian yang dilaporkan meliputi pruritus, *flushing*, dan hipersensitivitas ringan, dan 1 kasus pembengkakan wajah derajat sedang.
4) Pada studi fase III BLAZE-1, 1% subjek yang diberi bamlanivimab dan etesevimab mengalami hipersensitivitas segera, termasuk 2 reaksi terkait infus (derajat sedang), 2 kasus ruam (1 ringan, 1

sedang), 1 ruam di lokasi infus (ringan), dan 1 kasus pruritus ringan.

5) KTD yang paling sering muncul pada kelompok bamlanivimab dan etesevimab dalam studi BLAZE-1 dan BLAZE-4 adalah mual, pusing, dan pruritus. Tidak ada KTD yang muncul dengan frekuensi >1% dan persentasenya sebanding antara kelompok perlakuan dan plasebo.[150,164]

4. 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.[165]

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).[165]

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.[165]

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.[166]

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).[167]

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.[168]

Berdasarkan data uji klinik di atas yang

menunjukkan efikasi dan keamanan dalam penanganan COVID-19, beberapa negara memberikan persetujuan atau rekomendasi untuk penggunaan casirivimab dan imdevimab sebagai berikut:

1) US-FDA menerbitkan EUA untuk kombinasi casirivimab dan imdevimab untuk pasien COVID-19 dewasa dan anak (≥12 tahun dengan BB ≥40 kg) derajat ringan hingga sedang yang memiliki risiko tinggi berkembang menjadi gejala berat, termasuk rawat inap atau kematian. Selain itu, EUA juga diberikan untuk indikasi profilaksis pasca terpapar COVID-19 pada individu yang berisiko tinggi untuk berkembang menjadi berat, termasuk rawat inap atau kematian.[165]
2) EMA mengeluarkan CMA penggunaan kombinasi casirivimab dan imdevimab untuk pengobatan COVID-19 pada pasien yang tidak memerlukan oksigen tambahan dan berisiko tinggi mengalami perburukan kondisi.[169,170]
3) Jepang menerbitkan izin penggunaan bersyarat casirivimab dan imdevimab untuk pengobatan COVID-19 derajat ringan hingga sedang.[171,172]
4) Kanada menerbitkan izin penggunaan casirivimab dan imdevimab untuk pengobatan COVID-19 derajat ringan hingga sedang.[173]

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-sedang yang berisiko tinggi mengalami perburukan kondisi, termasuk rawat inap atau kematian.
2) Untuk profilaksis

   Pencegahan COVID-19 pada dewasa dan anak (≥12 tahun dan BB ≥40 kg) pasca terpapar COVID-19 yang

berisiko tinggi mengalami gejala lebih berat, termasuk rawat 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);
b) kontak erat dengan orang terinfeksi SARS-CoV-2 sesuai dengan kriteria 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).

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 imunisupresan.
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 pulmonari.
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]).[165]

c. Kontraindikasi

Pasien dengan riwayat reaksi hipersensitivitas, termasuk anafilaksis, terhadap kombinasi casirivimab dan imdevimab.[165]

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.[165, 170]

1) <u>Aktivitas antiviral</u>

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.[165, 170]

2) <u>ADE</u>

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.[165, 170]

3) <u>Resistensi antiviral</u>

Terdapat risiko kegagalan pengobatan akibat varian virus yang resisten terhadap kombinasi casirivimab dan imdevimab. Tenaga kesehatan harus memperhatikan prevalensi varian SARS-CoV-2 di wilayahnya saat meresepkan kombinasi casirivimab dan imdevimab. Hasil studi kepekaan casirivimab dan imdevimab dapat dilihat pada Tabel 19.[165, 170]

Tabel 19. Data Netralisasi Kepekaan Casirivimab dan Imdevimab terhadap 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]
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]
Delta (India, B.1.617.2)	L452R+T478K	Tidak ada perubahan[d]

[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)

Tabel 20. Data Netralisasi SARS-CoV-2 Otentik untuk Casirivimab dan Imdevimab Menggunakan *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,	K417N + E484K +	Tidak ada perubahan[b]

B.1.351)	N501Y	
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.[165]

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.[165]

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 21, Tabel 22, Tabel 23, dan Tabel 24.

c) Pasien dipantau secara klinis selama pemberian dan diamati setidaknya 1 jam setelah infus selesai.

4) Pemberian melalui Injeksi Subkutan

a) Berikan casirivimab dan imdevimab bersama sebagai injeksi subkutan sesuai dengan Tabel 25.

b) Pasien dipantau secara klinis selama pemberian dan diamati setidaknya 1 jam setelah infus selesai.

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.[165]

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.[1]

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 21 dan Tabel 22).
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 23 dan Tabel 24).
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.[165]

Tabel 21. 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
100 mL		
150 mL		

Banyaknya NaCl dalam Kantong Infus	Penyiapan Menggunakan Larutan Vial Campuran Casirivimab & Imdevimab	Penyiapan Menggunakan Larutan Vial Individual Casirivimab & Imdevimab[a]
		telah diisi infus NaCl 0,9% dan berikan seperti yang diinstruksikan di bawah ini

[a]600 mg casirivimab dan 600 mg imdevimab ditambahkan ke dalam kantong infus yang sama dan diberikan sebagai infus intravena tunggal.

Tabel 22. 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 100 mL 150 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

[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 23 dan Tabel 24). 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.[165]

Tabel 23. 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 24. 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 25 dan Tabel 26. 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 25 dan Tabel 26. 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 2ºC hingga 8ºC tidak lebih dari 4 jam atau pada suhu kamar hingga 25ºC selama tidak lebih dari 4 jam. Jika didinginkan, biarkan jarum suntik di suhu kamar selama kurang lebih 20 menit sebelum pemberian.[165]

Tabel 25. 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 26. 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 25.

ii. Untuk pemberian dosis berulang, ambil 2 *syringe* sesuai dengan Tabel 26.

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.[165]

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.[165]

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.[165]

h. Efek Samping

Berdasarkan analisis hasil uji klinik fase III acak berpembanding plasebo yang dilakukan terhadap 2067 subyek COVID-19 derajat ringan hingga sedang, teramati beberapa efek samping yang dialami oleh pasien yang memperoleh casirivimab dan imdevimab sebagai berikut[1,2]:

1) KTD serius (1%);
2) reaksi hipersensitivitas atau terkait infus ≥*grade* 2 (1%);
3) reaksi terkait infus ≥*grade* 2 dalam waktu 4 hari (1%);
4) reaksi hipersensitivitas ≥*grade* 2 dalam waktu 29 hari

(1%).[165]

ANTIINFLAMASI

5. 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.[9,174,175]

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.[176]
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).[177]

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.[178]

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.[179]
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.[180]
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.[181]

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. [10,182]
2) MHRA merekomendasikan peresepan dosis tunggal tosilizumab pada pasien dengan COVID-19 pneumonia yang dirawat inap sebagai pengobatan ajuvan terhadap deksametason sebagai standar terapi.[183]
3) *National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce Australia* memberikan *conditional recommendation* untuk penggunaan tosilizumab pada pasien COVID-19 dewasa yang memerlukan suplementasi oksigen, terutama jika terdapat bukti inflamasi sistemik.[11]
4) WHO merekomendasikan penggunaan antagonis IL-6 (tosilizumab atau sarilumab) pada pasien dengan COVID-19 gejala berat atau kritis.[8]

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.[184]

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).[185]

Berdasarkan Manajemen Klinis Tata Laksana COVID-19 di Fasyankes

Tosilizumab dapat diberikan secara intravena atau subkutan untuk pasien COVID-19 derajat berat dengan kecurigaan hiperinflamasi. 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 SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) 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 anak derajat berat atau MIS-C yang gagal dengan terapi standar; atau
2) pasien COVID-19 anak derajat berat atau MIS-C dengan peningkatan IL-6.[9]

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.[186]

c. Kontraindikasi

1) Hipersensitivitas terhadap tosilizumab.[185,186]
2) Infeksi berat dan aktif.[185]
3) Kontraindikasi relatif, adanya infeksi aktif pada pasien anak.[9]

d. Mekanisme Kerja

Tosilizumab merupakan rekombinan antibodi monoklonal kelas IgG1 yang bekerja terhadap reseptor IL-6 (sebagai antagonis IL-6).[185,186]

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.[186,187] 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.[187]

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.[186,187]

e. Dosis

Untuk COVID-19

Lihat Tabel 2 Tata Laksana Klinis Pasien Dewasa yang terkonfirmasi COVID-19 dan Tabel 5 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.

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.

3) Tuberkulosis

   Pasien harus diobati dulu dengan terapi standar anti-TB sebelum diberi tosilizumab.

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.

   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.

   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.

c) Sesuaikan dosis atau hentikan tosilizumab jika fungsi hati yang abnormal menetap, memburuk, atau jika muncul tanda dan gejala klinik penyakit hati.

5) Pemantauan laboratorium

Mengingat adanya kemungkinan terjadi perubahan terkait obat pada neutrofil, platelet, lipid dan fungsi hati, maka dianjutkan untuk melakukan pemantauan laboratorium.

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.

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 diskontinu tosilizumab secara permanen. Jangan berikan tosilizumab pada pasien yang diketahui memiliki hipersensitivitas terhadap tosilizumab.

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*.

8) Penyakit hati aktif dan gangguan hepatik

Tosilizumab tidak direkomendasikan pada pasien dengan penyakit hati aktif atau gangguan hepatik.

9) Vaksin hidup *(live attenuated vaccine)*
   Hindarkan penggunaan bersama tosilizumab.[185,186]
10) Penggunaan pada kehamilan
    Berdasarkan data hewan, tosilizumab dapat membahayakan janin.[185] Tosilizumab dapat digunakan pada kehamilan jika potensi manfaatnya melebihi risikonya pada ibu dan janin.[186]
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.[186]
12) 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.
    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.

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.[185,186]

Efek tosilizumab pada enzim CYP dapat relevan secara klinik untuk substrat CYP450 dengan indeks terapi sempit yang dosisnya harus disesuaikan secara individual.[185,186]

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.[185,186]

h. Efek Samping

Efek samping yang paling umum adalah konstipasi, ansietas, diare, insomnia, hipertensi, dan mual. Berikut adalah beberapa efek samping yang paling umum dilaporkan berdasarkan uji klinik[30]:

Tabel 27. 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 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 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 29. 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 COVACTA

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%)

6. 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.[178,188,189]

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.[190]

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.[178]

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.[188]

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.[189]

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

1) WHO merekomendasikan penggunaan antagonis IL-6 (tosilizumab atau sarilumab) sebagai pengobatan pasien dengan COVID-19 gejala berat hingga kritis.[8]
2) *National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce* Australia memberikan rekomendasi penggunaan sarilumab sebagai pengobatan COVID-19 untuk derajat berat hingga kritis.[11]
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.[191,192]

b. Indikasi

Obat Uji untuk COVID-19

Untuk pengobatan COVID-19 gejala derajat berat hingga kritis.[8,11] 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.[118]

c. Kontraindikasi

Hipersensitivitas terhadap sarilumab atau bahan tambahan lain.[193]

d. Mekanisme Kerja

Sarilumab berikatan dengan reseptor IL-6, baik yang terlarut maupun terikat membran (sIL-6R dan mIL-6R), dan telah terbukti menghambat sinyal yang dikeluarkan oleh IL-6 melalui reseptor. 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*.[191,192]

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

Untuk COVID-19

Sarilumab diberikan dengan dosis 400 mg selama 1 jam. Dosis kedua diberikan dengan jeda 12 hingga 48 jam setelah dosis pertama jika terjadi perburukan gejala klinik atau tidak ada perbaikan.[8]

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.[193]

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.[193]

3) Penggunaan pada anak

Keamanan dan efikasi sarilumab untuk anak belum diteliti.[193]

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 khasiat 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.[193]

5) Gangguan hati
   Belum diteliti khasiat dan keamanan sarilumab pada pasien dengan gangguan hati, termasuk serologi positif virus hepatitis B atau C.[193]
6) Gangguan ginjal
   Belum diteliti khasiat dan keamanan sarilumab pada pasien dengan gangguan ginjal.[193]

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.[193]

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 konsentrasi 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 konsentrasi 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 kembali untuk mencapai efek terapi.

Pemberian sarilumab harus hati-hati jika bersamaan

dengan substrat CYP3A4 yang tidak diharapkan mengalami penurunan kadar obat dalam darah. Efek sarilumab pada aktivitas enzim CYP450 dapat bertahan selama beberapa minggu setelah penghentian obat.[193]

h. Efek Samping

KTD teramati setidaknya pada 3% pasien yang mendapat sarilumab saat uji klinik dengan *Disease-Modifying Antirheumatic Drugs* (DMARD) adalah neutropenia, peningkatan SGOT dan SGPT, eritema pada bagian yang disuntik, infeksi saluran pernapasan atas, dan infeksi saluran kemih.[193]

Pada uji klinik lain, KTD yang muncul pada >1% subjek sehingga berhenti berpartisipasi adalah neutropenia.[193] Berdasarkan uji klinik *Sarilumab COVID-19 Global Study Group*[189], KTD yang teramati tercantum dalam Tabel 30.

Tabel 30. 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.[194]

Hasil 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 rawat inap (derajat sedang hingga berat) menunjukkan bahwa:

1) 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=1,01-1,32; p=0,03). 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).
2) Persentase mortalitas pada hari ke-28 adalah 5,1% (kombinasi obat uji) dan 7,8% (kontrol), HR=0,65; 95%CI=-9,8 hingga -0,3; p=0,03.
3) 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; 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.[195]

Uji klinik fase III baricitinib dilakukan secara acak, tersamar ganda, dan berpembanding plasebo pada 1.585 pasien COVID-19 rawat inap yang membutuhkan

suplementasi oksigen. Hasil studi ini menunjukkan pasien yang diobati dengan baricitinib 2,7% lebih kecil kemungkinan membutuhkan ventilasi non invasif atau mekanik ataupun kematian dibandingkan dengan pasien yang hanya menerima perawatan standar (RO=0,85; 95%CI=0,67-1,08; p=0,1800). Pengobatan dengan baricitinib selain pengobatan standar (79% menerima kortikosteroid dan 19% menerima remdesivir dan beberapa menerima keduanya) menghasilkan penurunan kematian yang signifikan (p=0,0018) sebesar 38% (8,1% baricitinib; 13,1% plasebo; HR=0,57; 0,95%CI=0,41-0,78) pada hari ke-28. Penurunan angka kematian diamati di 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 diawal.[196,197]

Studi *RECOVERY* akan melakukan uji klinik terhadap baricitinib untuk pasien COVID-19 yang melibatkan total 33.000 pasien yang dirawat inap di 177 rumah sakit di Inggris.[198]

Pada Manajemen Klinis Tata Laksana COVID-19 di Fasyankes, baricitinib merupakan terapi tambahan yang diberikan pada pasien COVID-19 rawat inap derajat berat atau kritis dengan peningkatan kebutuhan oksigen dengan cepat dan terjadi inflamasi sistemik. Baricitinib sebaiknya digunakan sebagai kombinasi dengan steroid (dengan atau tanpa remdesivir).[9]

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 EUA untuk baricitinib tanpa kombinasi dengan remdesivir yang dapat digunakan pada pasien dewasa COVID-19 rawat inap dan anak berusia ≥2 tahun yang membutuhkan suplementasi oksigen, ventilasi mekanik invasif, atau ECMO.[199]
2) Australia mengeluarkan *conditional recommendation* penggunaan baricitinib untuk pasien COVID-19 dewasa rawat inap yang membutuhkan suplementasi oksigen, oksigen aliran tinggi, dan/atau ventilasi non-invasif.[11]
3) Jepang menyetujui peggunaan baricitinib tablet 2 mg dan 4 mg untuk pneumonia yang diakibatkan oleh infeksi SARS-CoV-2 (COVID-19) terbatas pada pasien yang membutuhkan suplementasi oksigen.[200]

b. Indikasi

Indikasi sesuai EUA oleh US-FDA

Untuk pengobatan pasien COVID-19 dewasa rawat inap (kombinasi dengan remdesivir) dan anak usia ≥2 tahun yang membutuhkan suplementasi oksigen, oksigen aliran tinggi, dan/atau ventilasi non-invasif.[199]

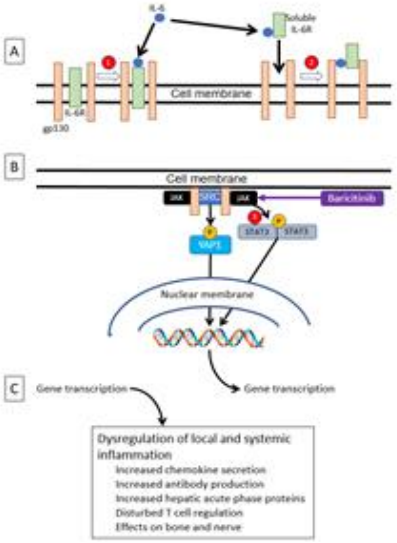
c. Kontraindikasi

1) Hipersensitivitas terhadap zat aktif atau zat tambahan.
2) Kehamilan.[201]

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 enzim pengubah ACE-2 permukaan sel.[201]



Gambar 4. Mekanisme Kerja Baricitinib*
*Adopsi dari https://www.cebm.net/covid-19/baricitinib/

e. Dosis

Dosis baricitinib adalah 4 mg per oral selama rawat inap atau maksimal 14 hari.

1) Ketentuan pasien
   Untuk penyesuaian dosis, lihat ke Tabel 31.
2) Evaluasi *baseline* eGFR, enzim hati dan hitung darah lengkap untuk menentukan kesesuaian pengobatan dan dosis. Pasien dengan nilai laboratorium (*abnormal baseline* dan *post-baseline*) harus dipantau. (Lihat pada Tabel. 31).[199]
3) Baricitinib tidak direkomendasikan untuk:
   a) Pasien dengan dialisis, *end-stage renal disease* (eGFR<15 mL/menit/1,73 m^2) atau cedera ginjal akut.

b) Pasien dengan tuberkulosis akut

4) Adanya keterbatasan informasi pada penggunaan baricitinib yang dikombinasikan dengan kortikosteroid sistemik untuk pengobatan pasien COVID-19. Namun, penggunaan baricitinib pada pasien yang menerima kortikosteroid sistemik tidak dikecualikan.
5) Pasien dewasa
   a) Rekomendasi dosis dengan eGFR ≥60mL/menit/ 1,73 m^2 adalah 4 mg 1x sehari selama 14 hari dari total pengobatan atau sampai keluar dari rumah sakit, mana yang lebih dulu (lihat Tabel 31).
   b) Penyesuaian dosis karena interaksi obat dianjurkan.
   c) Pasien COVID-19 rawat inap, profilaksis untuk VTE direkomendasikan, kecuali jika dikontraindikasikan.
6) Pasien anak

   Belum ada data karena uji klinik pada anak masih berlangsung. Berdasarkan informasi yang tersedia, 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 dahulu.
7) 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.
8) 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.

Tabel 31. Dosis Penyesuaian untuk Pasien dengan Nilai Laboratorium Abnormal

ANALIT LABORATORIUM	NILAI LABORATORIUM	REKOMENDASI
eGFR	≥60 mL/min/1,73 m^2	• Dewasa dan anak usia ≥9 tahun: 4 mg 1x sehari • Anak usia 2 tahun sampai <9 tahun: 2 mg 1x sehari
	30 hingga <60 mL/min/1,73 m^2	• Dewasa dan anak usia ≥9 tahun: 4 mg 1x sehari • Anak usia 2 tahun sampai <9 tahun: 2 mg 1x sehari
	15- hingga <30 mL/min/1,73 m^2	• Dewasa dan anak usia ≥9 tahun: 1 mg 1x sehari • Anak usia 2 tahun sampai <9 tahun: tidak direkomendasikan
	<15 mL/min/1.73 m^2	tidak direkomendasikan
Absolute Lymphocyte Count (ALC)	≥200 cells/ µ L	pertahankan dosis
	<200 cells/ µ L	Pertimbangkan untuk dihentikan hingga nilai ALC ≥200 sel/µL
Absolute Neutrophil Count (ANC)	≥500 cells/ µ L	pertahankan dosis
	<500 cells/ µ L	Pertimbangkan untuk dihentikan hingga nilai ALC ≥500 sel/µL
Aminotransferase	Jika terjadi peningkatan SGPT dan SGOT serta diperkirakan adanya *drug-induced liver injury* (DILI)	Hentikan pemberian baricitinib hingga tidak ada lagi diagnosis DILI

Rute pemberian

Baricitinib tablet oral 1x sehari dengan atau tanpa

makanan.

Alternatif pemberian untuk pasien yang tidak dapat menelan seluruh tablet, dapat dipertimbangkan:

1) Dispersi oral
2) *Gastrostomi tube (G tube)*
3) *Nasogastric tube (NG tube)* [199]

Catatan: dispersibel tablet stabil dalam air sampai 4 jam.

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) 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.
5) 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 31 untuk penyesuaian dosis pasien dengan hasil laboratorium ginjal, darah dan hati yang abnormal.
6) Hindari penggunaan vaksin hidup bersama baricitinib.
7) Jika hipersensitifitas terjadi, baricitinib harus dihentikan, lakukan evaluasi penyebab reaksi yang terjadi.[199]

g. Interaksi Obat

Penghambat kuat *organic anion transporter* 3 (OAT3): paparan baricitinib meningkat ketika baricitinib digunakan bersamaan dengan penghambat kuat OAT3 (seperti lenvatinib dan quinidin), disarankan untuk mengurangi dosis sebagai berikut:

1) Dosis baricitinib 4 mg/hari, menjadi 2 mg /hari.
2) Dosis baricitinib 2 mg/hari, maka dikurangi menjadi 1 mg/hari.
3) Dosis baricitinib 1 mg/hari, pertimbangan untuk menghentikan obat penghambat kuat OAT3.[199]

h. Efek Samping

Efek samping serius baricitinib pada pasien COVID-19 adalah trombosis vena serius, termasuk emboli paru, dan infeksi serius.[199] Efek samping lainnya dapat dilihat pada Tabel 32.[201]

Tabel 32. Efek Samping Baricitinib

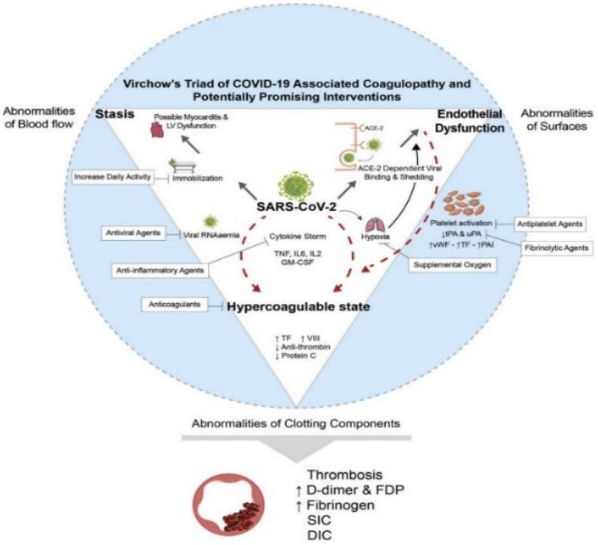
Very common	***Common***	***Uncommon***
1. Infeksi tenggorokan dan hidung 2. Kadar lemak darah (kolesterol) yang tinggi ditunjukkan oleh tes darah	1. *Cold sores* (herpes simplex) 2. Gastroenteritis 3. Infeksi saluran kemih 4. Pneumonia 5. Jumlah trombosit yang tinggi, ditunjukkan oleh tes darah 6. Sakit kepala 7. Sakit di bagian perut (mual) 8. Sakit perut 9. Enzim hati yang tinggi, ditunjukkan oleh tes darah 10. Ruam 11. Jerawat 12. Peningkatan enzim kreatin kinase, ditunjukkan oleh tes darah	1. rendahnya jumlah sel darah putih (neutrofil) 2. kadar lemak darah (trigliserida) yang tinggi 3. Berat badan bertambah 4. Wajah bengkak 5. Urtikaria 6. Penggumpalan darah di pembuluh darah paru-paru 7. Bekuan darah di pembuluh darah kaki atau panggul (DVT) 8. Divertikulitis

E. ANTIKOAGULAN

Infeksi COVID-19 dikaitkan dengan inflamasi dan keadaan protrombotik dengan peningkatan fibrin, produk degradasi fibrin, fibrinogen, dan D-dimer.[12,202] Dalam beberapa penelitian, peningkatan penanda tersebut dikaitkan dengan perburukan hasil klinis.[12,203] Trombosis mikrovaskular dan makrovaskular, khususnya vena (VTE), merupakan manifestasi umum yang ditemukan pada pasien COVID-19, terutama pasien yang dirawat inap dengan derajat berat hingga kritis.[204,205] 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.[205]

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 profisiologi 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 endothelial) sebagaimana dijelaskan pada Gambar 5.[202,205] Hingga saat ini, belum ada pedoman yang secara definitif merekomendasikan pemilihan, waktu, dosis, dan durasi pengunaan antikoagulan pada pasien COVID-19.[202] Pada pedoman CHEST[206] dan ISTH[50], 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.[202,206]

Gambar 5. *Virchow' s Triad and COVID-19 Associated Coagulopathy*[205]

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.[9] Penilaian risiko perdarahan dapat menggunakan skor IMPROVE pada Tabel 7 di Bab III.

Jika tidak terdapat kontraindikasi absolut atau relatif 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.[9] 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.[9]

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[10,202,50] :

1. nilai IMPROVE VTE yang dimodifikasi (MIV) ≥4 (lihat Tabel 33);
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 33. 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.

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.[207]

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*[203], dan
2) pasien COVID-19 derajat kritis, yaitu pasien yang

membutuhkan alat bantu organ saat *enrollment.*[204]

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.[203]

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.[204]

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.[10]

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.[11]
3) *National Institute for Health and Care Excellence*, Inggris, menyatakan bahwa penggunaan LMWH dipertimbangkan untuk pasien COVID-19 remaja dan dewasa, kecuali dikontraindikasikan, dengan kriteria membutuhkan rawat inap selama 3 hari ke depan, membutuhkan suplementasi oksigen, dan belum memerlukan peningkatan kebutuhan oksigen aliran tinggi, ventilasi tekanan positif secara terus menerus, ventilasi non-invasif atau ventilasi mekanis invasif. Untuk profilaksis VTE diberikan sesegera mungkin dalam 14 jam.[118]
4) Di Jepang, antikoagulan (seperti heparin) disarankan untuk pasien COVID-19 derajat berat dengan kondisi obesitas, imobilitas dan D-dimer melebihi 3-4 kali batas normal (*off label*).[208]

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.[209]

<u>Untuk COVID-19</u>:

Berdasarkan Manajamen Klinis Tata Laksana COVID-19 di Fasyankes, heparin dapat dipertimbangkan untuk tromboprofilaksis pada:

1) Pasien COVID-19 derajat sedang atau berat rawat

inap.

2) Pasien COVID-19 derajat kritis rawat di ICU atau *post*-ICU sesuai kriteria sebagai berikut:
   a) 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.
   b) Kriteria eksklusi
      i. Jumlah tombosit <25.000/mm^3 atau memiliki manifestasi perdarahan.
      ii. Pasien bedah saraf atau memiliki perdarahan aktif.
   c) Pasien COVID-19 anak derajat sedang atau berat.[9]

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.[9,209]

d. Mekanisme Kerja

Heparin bekerja secara tidak langsung pada beberapa lokasi pada sistem pembekuan darah, baik intrinsik maupun ekstrinsik, dengan mempotensiasi aktivitas penghambatan antitrombin III (ko-faktor heparin) pada beberapa faktor koagulasi yang diaktivasi, meliputi trombin (faktor IIa), faktor IXa, Xa, Xla, dan XIIa, dengan membentuk kompleks dan menginduksi perubahan konformasi molekul antitrombin III. Penghambatan faktor Xa yang teraktivasi berhubungan dengan trombin dan dengan demikian menginhibisi berbagai aksi trombin dalam proses koagulasi.[209]

Heparin juga mempercepat pembentukan komplek antitrombin III-trombin sehingga trombin diinaktivasi dan terjadi pencegahan perubahan fibrinogen menjadi fibrin. Aksi ini mencegah perluasan trombin yang ada. Dosis heparin yang lebih besar diperlukan untuk menginaktivasi trombin daripada untuk menginhibisi pembentukan trombin. Heparin juga mencegah pembentukan pembekuan fibrin dengan menginhibisi aktivitas faktor penstabil fibrin oleh trombin. Heparin tidak memiliki aktivitas sebagai fibrinolitik.[209]

e. Dosis

Berdasarkan *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis* 9th Ed: ACCP *Guidelines*

Heparin diberikan untuk indikasi VTE secara infus kontinyu atau injeksi subkutan.[210]

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 kontinyu
   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 kontinyu 32.000 IU per hari.
3) Heparin diberikan untuk kondisi *acute coronary syndrome*:
   a) Bolus 60-70 IU/kg (maksimal 5.000 IU) dilanjutkan dengan infus 12-15 IU/kg per jam (maksimal 1.000 IU per jam).
   b) Dosis lebih rendah disarankan jika heparin diberikan bersama dengan agen fibrinolitik, yaitu bolus 60 IU/kg (maksimal 4.000 IU) dilanjutkan dengan infus 12 IU/kg per jam (maksimal 1.000 IU per jam).

Berdasarkan Manajmen Klinis Tata Laksana COVID-

19 di Fasyankes

Dosis heparin untuk tromboprofilaksis, yaitu:

1) Pasien COVID-19 derajat sedang atau berat yang dirawat inap

   LMWH dosis standar 1x0,4 cc subkutan atau UFH 5.000 unit 2x sehari secara subkutan dapat dipertimbangkan pada pasien COVID-19 sedang/berat yang dirawat di rumah sakit.

2) Pasien anak derajat sedang atau berat

   Lihat Tabel 5 Dosis Obat Potensial yang dapat Digunakan untuk Pasien COVID-19 Anak pada BAB III.

   Pemberian heparin perlu didiskusikan dengan tim penanganan COVID-19 di rumah sakit masing-masing.[9]

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.[209]

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.[210]

h. Efek Samping

1) Terkait perdarahan: perdarahan dan trombositopenia.
2) Tidak terkait perdarahan: iritasi lokal, hipersensitivitas, osteoporosis, peningkatan SGOT, dan SGPT.[209]

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.[211] Di Belanda, insidens kumulatif komplikasi trombotik pada pasien pneumonia COVID-19 (n=184) 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.[212]

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.[207]

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.[213]

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 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 lebih tinggi untuk lepas dari ventilator mekanik dan jumlah hari tanpa ventilator lebih banyak

dibandingkan kelompok kontrol. Sebagai kesimpulan, enoksaparin dapat memperbaiki pertukaran gas dan menurunkan kebutuhan akan ventilasi mekanik pada pasien COVID-19 derajat berat.[214]

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.[211]

Untuk COVID-19

Berdasarkan Manajemen Klinis Tata Laksana COVID-19 di Fasyankes, enoksaparin dapat dipertimbangkan untuk tromboprofilaksis pada:

1) Pasien COVID-19 derajat sedang hingga kritis yang dirawat inap.
2) Pasien COVID-19 derajat kritis yang dirawat di ICU atau *post*-ICU.
3) Pasien anak COVID-19 derajat sedang atau berat.
4) Pasien COVID-19 derajat ringan yang dirawat inap karena indikasi klinis lain (memiliki penyakit komorbid/kondisi yang harus diawasi), pemberian antikoagulan profilaksis berdasarkan pada penilaian faktor risiko trombosis oleh dokter yang merawat.[9]

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.[9,211]

d. Mekanisme Kerja

Enoksaparin adalah LMWH yang memiliki aktivitas antitrombotik dan antikoagulan. Karakteristik ini memiliki rasio yang tinggi antara aktivitas anti-Xa dengan aktivitas anti-IIa (atau antitrombin). Sedangkan untuk heparin standar, aktivitas anti-Xa dan anti IIa dari enoksaparin berasal dari efek antitrombinnya.[211]

e. Dosis

Berdasarkan Manajemen Klinis Tata Laksana COVID-19 di Fasyankes

1) Pasien COVID-19 derajat sedang/berat rawat inap
   LMWH dosis standar 1x0,4 cc subkutan atau UFH 5.000 unit 2x sehari secara subkutan dapat dipertimbangkan pada pasien COVID-19 sedang/berat yang dirawat di rumah sakit.
2) Pasien Kritis
   Dosis *intermediate* (2x0,4 cc, *low-intensity heparin infusion*)
3) Pasien COVID-19 anak derajat sedang atau berat
   Lihat Tabel 5 Dosis Obat Potensial yang dapat Digunakan untuk Pasien COVID-19 Anak pada BAB

III.

Berdasarkan CHEST *Guideline and Expert Panel*

Pemberian dosis standar antikoagulan direkomendasikan sebagai tromboprofilaksis pada pasien COVID-19 kritis dibandingkan dengan dosis intermediet.[215]

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.[211]

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 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/dL. Formula ini harus disesuaikan dengan pasien wanita, mengalikan hasil dengan 0,85 dimana serum kreatinin dalam mg/mL. Pada pasien yang didiagnosis dengan kerusakan ginjal berat (*creatinine clearance* sekitar 30 mL/menit) penggunaan LMWH sebagai pengobatan tidak disarankan.

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.

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.[211]

h. Interaksi Obat

Hati-hati pada penggunaan bersamaan dengan asam asetil salisilat, anti inflamasi non steroid, dekstran, atau tiklodipin karena dapat meningkatkan risiko perdarahan.[211]

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.[216]

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 (apiksaban, dabigatran, rivaroksaban atau edoksaban (dan kepatuhan dalam minum obat terdokumentasi), atau terapi antagonis vitamin K (dalam rentang terapetik), CHEST menyarankan untuk mengganti pengobatan dengan LMWH yang disesuaikan dengan berat badan.[215]

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.[216,217]

Studi lain yang telah dipublikasikan adalah uji klinik RCT fase IV di Brazil pada pasien COVID-19 yang dirawat inap. Studi tersebut membandingkan pemberian antikoagulan terapetik (rivaroksaban/enoksaparin/UFH) dengan antikoagulan profilaksis (enoksaparin/EFH) 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.[218]

NIH tidak merekomendasikan penggunaan profilaksis untuk VTE pada pasien COVID-19 yang sudah keluar dari rumah sakit. Untuk pasien dengan risiko VTE tinggi 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 berkurangnya mobilitas, risiko perdarahan, dan kelayakannya.[217]

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.[219]
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.

Untuk COVID-19

Belum ada hasil studi yang memadai untuk mengetahui efikasi rivaroksaban pada pasien COVID-19.

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.[219]

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 dan perkembangan trombin pada trombus. Rivaroksaban tidak menghambat trombin (faktor II teraktivasi) dan tidak ada efek pada platelet.[219]

e. Dosis

Belum ada hasil studi RCT untuk mengetahui efikasi rivaroksaban pada pasien COVID-19. Berdasarkan

Manajemen Klinis Tata Laksana COVID-19 di Fasyankes yang mengacu pada pedoman CHEST, DOAC atau rivaroksaban dapat dipertimbangkan untuk 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.[215]

Berikut adalah penggunaan rivaroksaban pada populasi khusus 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.[219]

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.[219]

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.[219]

h. Efek Samping

Efek samping rivaroksaban dapat dilihat pada Tabel 34. Frekuensi didefinisikan sebagai umum (≥1/100, <1/10), tidak umum (≥1/1.000, <1/100), dan jarang (≥1/10.000, <1/1.000).[219]

Tabel 34. Efek Samping Rivaroksaban

Umum	Tidak umum	Jarang
1. Anemia 2. Pusing 3. Sakit kepala 4. Pingsan	1. Trombositemia (termasuk peningkatan jumlah platelet)	*1. Jaundice* 2. Hemoragi otot 3. Peningkatan

Umum	Tidak umum	Jarang
5. Hemoragik mata (termasuk hemoragik konjungtiva) 6. Takikardi 7. Hipotensi 8. Hematoma 9. Epistaksis 10. Hemoragik gastronintestinal (termasuk *gingival bleeding*, hemoragi rektal) 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	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 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*	bilirubin terkonjugasi (dengan atau tanpa peningkatan ALT)

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.[220]

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.[220]
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.[221]

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.[222]
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.[223]

Beberapa uji klinik RCT untuk mengevaluasi efikasi dan keamanan fondaparinuks sebagai tromboprofilaksis pada pasien COVID-19 masih berjalan dan hasilnya belum dipublikasikan.[224,225]

Meskipun datanya masih terbatas, penggunaan fondaparinuks telah mendapatkan rekomendasi dari CHEST dan *American Society of Hematology* sebagai berikut:

1) CHEST
   LMWH atau fondaparinuks dapat digunakan untuk tromboprofilaksis atau pengobatan pada pasien COVID-19 rawat inap dengan DVT atau emboli paru yang stabil secara hemodinamik. Panel CHEST lebih merekomendasikan LMWH atau fondaparinuks dibandingkan dengan UFH atau DOAC. [215,226]
2) *American Society of Hematology*
   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, gunakan fondaparinuks. Jika antikoagulan dikontraindikasikan atau tidak tersedia, gunakan tromboprofilaksis mekanis (misalnya *pneumatic compression devices*). Pasien COVID-19 kondisi serius tidak dianjurkan diberikan antikoagulan empiris (misalnya dalam keadaan VTE belum terkonfirmasi).[227]

b. Indikasi

<u>Sebagai obat terdaftar</u>

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.[228]

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.[9]

c. Kontraindikasi

Hipersensitif terhadap obat atau zat tambahan, perdarahan aktif yang bermakna secara klinis, endokarditis bakterial akut, gangguan ginjal berat.[228]

d. Mekanisme Kerja

Fondaparinuks adalah inhibitor sintetis dan selektif dari faktor aktivasi X (Xa). Aktivitas antitrombotik fondaparinuks adalah hasil dari penghambatan selektif Faktor Xa yang dimediasi oleh antitrombin III (ATIII). Dengan mengikat secara selektif ke 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 (Faktor II yang diaktifkan) dan tidak diketahui memiliki efek pada

fungsi platelet.[228]

e. Dosis

Untuk COVID-19

Tromboprofilaksis: fondaparinuks dosis standar 1x2,5 mg.[9]

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.[228]

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.[228]

j) Laktasi
Ekskresi pada ASI belum diketahui.[228]

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.[228]

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.[228]

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 resistensi 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[9,229,230]

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 resistensi pada masa pandemi maupun pasca pandemi.[9,230] 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.[9] 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.*[231]

b. Kontraindikasi

Hipersensitif terhadap antibiotik golongan makrolida (misal azitromisin, eritromisin) atau golongan ketolid, atau bahan tambahan.[230]

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.[231]

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.[231]

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.[231]

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.[231]

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.[231]

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.[232]

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.[232]

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).[232]

Tabel 35. 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
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.[232]

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.[232]

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.[232]

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.[233]

b. Kontraindikasi

Hipersensitif terhadap meropenem dan antibiotik golongan yang sama,[233] pasien dengan riwayat reaksi anafilaksis terhadap antibiotik betalaktam.[234]

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.

2) Dewasa Dengan Gangguan Ginjal

Untuk pasien dengan *creatinine clearance* <51 mL/menit, aturan pengurangan dosis sesuai Tabel 36.[233]

Tabel 36. 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.[233]

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.[233]

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.[233]

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.[233]

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*.[235]

b. Kontraindikasi

1) Hipersensitif terhadap golongan sefalosporin.
2) Hipersensitif terhadap penisilin, kemungkinan terjadinya reaksi alergi silang harus dipertimbangkan.[235]

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.[235]

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.[235]

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.[235]

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.[235]

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.[235]

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.[236]

b. Kontraindikasi

Hipersensitif terhadap sefalosporin.[236]

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.[236]

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.[236]

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.[236]

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.[236]

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.[236]

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.[237]

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.[238]

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.[239]

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.[240–242]

c. Kontraindikasi

1) Penderita yang hipersensitif terhadap obat ini.
2) Salbutamol tidak boleh digunakan pada penanganan aborsi selama kehamilan trimester pertama dan kedua. [240–242]

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.[240–242]

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.[240–242]

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.[240–242]

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).[240–242]

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).[243]

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).[243]

c. Kontraindikasi

Hipersensitif terhadap benzodiazepin, insufisiensi paru akut, depresi pernapasan.[243]

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.[243]

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.[243]

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.[244]

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.[245]

e. Peringatan dan Perhatian

1) Pemberian parenteral pada golongan pasien yang mempunyai risiko tinggi, usia lanjut, pasien gagal ginjal kronis atau gangguan fungsi hati.[243]
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.[246]
3) Bayi prematur dan bayi baru lahir.[243]
4) Kehamilan (kategori B) dan ibu menyusui.[243]

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).[243]

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.[243]

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.[247]

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.[248] 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.[247]

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.[249]

c. Kontraindikasi:

Hipersensitif terhadap asetilsistein.[249]

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.[249]

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.[249]
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.[249]

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.[249]

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).[249]

K. INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN (IVIG)

Infus

Status:

Kelompok C, E

1. Pendahuluan

Imunoblobulin manusia telah menggantikan imunoglobulin asal hewan (antisera) yang sering dihubungkan dengan hipersensitivitas. Injeksi imunoglobulin menghasilkan perlindungan yang berlangsung untuk beberapa minggu.[250]

Ada 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 kadar tinggi dari antibodi spesifik yang diperlukan.[250]

Mengingat SARS-CoV-2 menimbulkan efek peradangan hiperaktif, saat ini sedang dilakukan beberapa penelitian terhadap agen yang memodulasi respons imun, salah satunya adalah imunoglobulin. Pada saat ini, hasil penelitian/uji klinik terkait imunoglobulin masih terbatas.

Namun, dari beberapa referensi dapat diketahui bahwa imunoglobulin dapat bermanfaat sebagai terapi tambahan terhadap COVID-19 untuk derajat berat hingga kritis, antara lain:

a. Uji klinik fase III pada pasien COVID-19 derajat berat (pasien rawat inap, *resting room-air* SpO2 of ≤93% atau PaO2/FiO2 ratio <300 mmHg).[251]
b. *Inpatient Treatment with Anti-Coronavirus Immunoglobulin* (ITAC), uji klinik menggunakan hIVIG, akan dilakukan uji klinik fase III.[252]

Berdasarkan pedoman pengobatan COVID-19 yang dikeluarkan oleh NIH, terdapat 2 (dua) jenis imunoglobulin untuk terapi COVID-19 yaitu:

a. Imunoglobulin spesifik SARS-CoV-2
   Tidak ada data penggunaan imunoglobulin spesifik SARS-CoV-2 untuk pengobatan COVID-19.[10]
b. Imunoglobulin non-spesifik SARS-CoV-2
   Penggunaan IVIG non-spesifik SARS-CoV-2 direkomendasikan hanya untuk uji klinik. Namun, rekomendasi ini tidak boleh menghalangi penggunaan IVIG jika sebaliknya diindikasikan untuk pengobatan komplikasi yang muncul selama COVID-19.[10]

Manajemen Klinis Tata Laksana COVID-19 di Fasyankes menyatakan bahwa IVIG merupakan produk derivatif plasma pendonor yang dapat memberikan proteksi imun secara pasif terhadap berbagai macam patogen.[9]

Terapi IVIG menjadi salah satu alternatif pilihan terapi, terutama pada kasus COVID-19 derajat berat. Dengan bukti ilmiah yang masih sangat sedikit, penggunaannya dianjurkan terbatas pada kondisi yang berat dan kritis. Pemberian IVIG tampaknya memberi manfaat paling besar bila diberikan segera ketika pasien menuju pada perburukan, misalnya ketika A-a *gradient* mulai melewati 200 mmHg namun pasien belum jatuh pada keadaan gagal napas, atau selambatnya dalam 2 hari pertama ventilasi

mekanik. Secara praktis, pada kelembaban dan ketinggian setara kota pantai di Indonesia umumnya A-a *gradient* 200 mmHg adalah keadaan dimana pasien membutuhkan FiO2 di atas 45%.[9]

2. Indikasi

a. Obat terdaftar

Imunodefisiensi humoral primer; purpura trombositopenik idiopatik.[253]

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.[9]

3. Kontraindikasi

Riwayat anafilaksis atau respons sistemik berat terhadap imunoglobulin manusia; riwayat antibodi IgA karena kemungkinan timbul reaksi berat terhadap IgA.[253]

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 bergantung pada F (ab') 2. IVIG secara kompetitif memblokir reseptor gamma Fc, mencegah pengikatan dan menelan fagosit dan menekan penipisan platelet. IVIG berisi sejumlah antobodi yang berbeda, yang mencegah infeksi dengan menempel pada permukaan patogen yang menyerang dan membantu pembuangannya sebelum dapat menginfeksi sel.

Antibodi menghilangkan patogen melalui aktivasi komplemen, aglutinasi atau presipitasi, pemblokiran reseptor patogen, "penandaan" makrofag atau netralisasi (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 kompleks serangan membran C5b-9 dan kerusakan jaringan yang dimediasi pelengkap berikutnya dengan mengikat komponen pelengkap aktif.[254]

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.[9]

   Pasien anak

   Lihat Tabel 5 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.[253]

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*).[255]

8. Efek samping

Malaise, perasaan pingsan, demam, menggigil, sakit kepala, mual, muntah, *chest tightness*, gangguan bernapas, sakit punggung.[253]

L. PLASMA KONVALESEN

Status:

Kelompok C, E

1. Pendahuluan

Penggunaan plasma konvalesen dan imunoglobulin konsentrat diduga memiliki modalitas yang potensial dalam pengobatan ajuvan pasien COVID-19 berdasarkan pengalaman pemanfaatannya dalam kasus infeksi akibat SARS-CoV-1, virus EBOLA, virus flu H1N1, MERS-CoV , dan terapi penderita COVID-19.[256–260]

Plasma konvalesen COVID-19 adalah plasma darah yang diperoleh dari individu yang telah sembuh dari infeksi SARS-CoV-2 dan seharusnya mengandung antibodi netralisasi terhadap infeksi tersebut[6]. Namun, pada kondisi ketika pemeriksaan antibodi netralisasi belum dapat dilakukan, dapat dipertimbangkan pengukuran titer imunoglobulin G.

Berbagai studi telah dilakukan untuk membuktikan potensi plasma konvalesen dalam pengobatan COVID-19. Telaah sistematik *Chochrane* mengkaji hasil 13 studi (12 RCT dan 1 non-RCT) penggunaan plasma konvalesen pada 41.880 subjek pasien COVID-19. Hasil telaah tersebut menyatakan sangat tidak yakin (*very uncertain*) terkait kesembuhan pasien semata-mata karena pemberian

plasma konvalesen atau faktor lain, seperti perjalanan alamiah penyakit atau terapi lain yang diberikan bersamaan. 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 jelas.[261,262]

Hasil analisis sementara uji klinik Pemberian Plasma Konvalesen Terapi Tambahan COVID-19 (PIASENTER) yang dilakukan oleh Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kementerian Kesehatan, menunjukkan bahwa pemberian plasma konvalesen tidak memberikan perbedaan bermakna pada tingkat kematian. Hal tersebut dapat dipengaruhi oleh karakteristik pasien dimana 95% di antaranya dalam kondisi COVID-19 berat dan mengalami onset gejala yang lama (>8 hari) dari pemberian plasma sehingga terapi tidak bermanfaat untuk digunakan pada kelompok ini. Terapi plasma konvalesen masih perlu dilakukan dalam koridor penelitian dan perlu dipertimbangkan untuk dilakukan modifikasi desain populasi target dengan lebih banyak melakukan perekrutan terhadap populasi subjek COVID-19 derajat sedang dan faktor risiko perburukan, serta onset gejala yang lebih dini dan mengubah *end-point* menjadi pencegahan terhadap perburukan klinis.[9]

US-FDA telah memberikan EUA untuk plasma konvalesen berdasarkan hasil uji klinik pada pasien COVID-19 yang dirawat inap dan diberikan plasma konvalesen dengan titer antibodi yang tinggi menunjukkan efikasi ketika diberikan pada awal perjalanan penyakit atau pada pasien yang mengalami gangguan imunitas humoral.[10,263–265]

Pemanfaatan plasma konvalesen COVID-19 di Indonesia yang diperoleh dari Unit Transfusi Darah (UTD) merupakan bagian dari pelaksanaan uji klinik, dan hendaknya mengikuti ketentuan transfusi darah serta memenuhi

syarat pelabelan yaitu dengan penandaan "Untuk Uji Klinik-Plasma Konvalesen COVID-19". Satu unit plasma konvalesen dikemas dalam kantong 200 mL, dengan label berisi informasi penting yang menjamin mutu dan ketertelusuran.[266]

Pemanfaatan plasma konvalesen dalam terapi COVID-19, hendaknya mengikuti Rekomendasi tentang Pengawasan Pemanfaatan Plasma Konvalesen dan Immunoglobulin Konsentrat dalam Terapi COVID-19 dan Petunjuk Teknis Penjaminan Mutu Plasma Konvalesen COVID-19 yang dikeluarkan BPOM.[266]

Kriteria Donor

Donor hendaklah memenuhi persyaratan umum sesuai dengan Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 91 Tahun 2015 tentang Standar Pelayanan Transfusi Darah, dan memenuhi persyaratan spesifik terkait plasma konvalesen COVID-19, yaitu sebagai berikut:

a. sebelumnya telah didiagnosis positif COVID-19 melalui hasil pemeriksaan laboratorium dengan tes diagnostik (*naso/oro-pharyngeal swab*) pada saat sakit dan menunjukkan jelas riwayat gejala COVID-19[266–273];
b. tidak menunjukkan gejala klinis COVID-19 selama minimal 14 hari sebelum donasi disertai dengan hasil negatif SARS-CoV-2 melalui *naso/oro-pharyngeal swab*[266–273];
c. harus memiliki hasil negatif pada pemeriksaan terhadap virus hepatitis B, virus hepatitis C, HIV dan sifilis, serta jika memungkinkan negatif pada pemeriksaan *anti-human leukocyte antigen antibodies*, *human T lymphotropic virus* I/II, *Chagas disease, West Nile virus, Zika* virus[269–273];
d. diutamakan untuk laki-laki[267,268];
e. untuk donor wanita dipersyaratkan tidak pernah hamil, namun jika pernah hamil, maka harus dibuktikan hasil tes antibodi anti-*Human Leucocyt Antigen*/*Human*

Platelet Antigen/*Human Neutrofil Antigen* dinyatakan negatif dengan metode pengujian yang tervalidasi[269–273];

f. memiliki titer antibodi netralisasi SARS-CoV-2 setidaknya 1:160 (titer antibodi netralisasi 1:80 dapat dipertimbangkan jika tidak tersedia pilihan lain yang sesuai)[266];
g. apabila diketahui terdapat korelasi yang cukup antara pengujian antibodi netralisasi dan pengujian antibodi spesifik lain misalnya pengujian dengan *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), maka pengujian antibodi netralisasi dapat digantikan dengan pengujian antibodi spesifik[268–273];
h. melakukan pengisian *informed consent* khusus untuk plasma konvalesen[268]; dan
i. donor dapat mendonasikan kembali plasmanya setiap 14 hari dengan maksimal 12 L/tahun, jika dilakukan pengambilan dengan prosedur plasmaferesis dan memenuhi persyaratan spesifik terkait plasma konvalesen COVID-19.[268]

2. Indikasi

Berdasarkan Manajemen Klinis Tata Laksana COVID-19 di Fasyankes, plasma konvalesen ditujukan sebagai pengobatan ajuvan pasien COVID-19 dewasa derajat berat dan pasien COVID-19 anak derajat berat hingga kritis.[9]

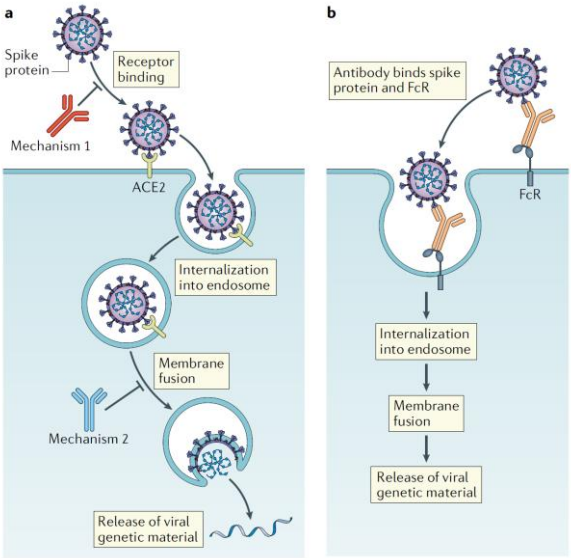
3. Kontraindikasi

a) Riwayat alergi berat terhadap plasma atau produk plasma;
b) kehamilan dan ibu menyusui;
c) defisiensi IgA;
d) trombosis akut;
e) gagal jantung berat dengan risiko *overload* cairan; atau
f) kontraindikasi lainnya bersifat relative, seperti syok septik, gagal ginjal dalam hemodialisis, koagulasi intravaskular diseminata atau kondisi komorbid yang dapat meningkatkan risiko trombosis.[9]

4. Mekanisme Kerja

Plasma konvalesen dapat memberikan imunitas pasif dalam bentuk antibodi netralisasi (dan atau kemungkinan mediator imun lainnya) yang secara langsung bekerja melawan patogen penyebab infeksi.

Antibodi yang berikatan dengan virus dapat berpotensi menurunkan kesempatan masuknya virus ke dalam sel dan meningkatkan *viral clearance* melalui *antibody-dependent phagocytosis* atau *antibody-dependent cellular toxicity*.[274] Antibodi netralisasi dapat bekerja dengan dua mekanisme, yaitu pada protein *spike* dan RBD.[265,275]



Gambar 6. Potensi Mekanisme Kerja Plasma Konvalesen[275]

Pada Gambar 6 bagian a, mekanisme 1, yaitu antibodi netralisasi menghalangi infeksi virus dengan mengikat protein *spike virus* dan mencegahnya berinteraksi dengan reseptor ACE_2.[265,275] Mekanisme 2, yaitu antibodi netralisasi berikatan pada protein *spike virus* dan menghalangi perubahan konformasi protein tersebut untuk memfasilitasi

fusi antara protein *spike* tersebut dengan membran sel inang. Pada gambar bagian b, antibodi dapat meningkatkan masuknya virus ke dalam sel imun melalui ikatan pada protein *spike-virus* dengan porsi Fab dan porsi Fc dengan reseptor Fc dari inang (FcR).[275]

5. Dosis

Berdasarkan Manajemen Klinis Tata Laksana COVID-19 di Fasyankes

Dosis plasma konvalesen yang diberikan di berbagai negara/uji klinis sangat bervariasi. Satu unit plasma konvalesen berisi 200 mL. Pemberian plasma konvalesen tambahan berdasarkan pertimbangan dokter dan kondisi klinis pasien.

Pasien dengan gangguan fungsi jantung membutuhkan volume lebih kecil dengan waktu transfusi yang lebih panjang.[9,263]

Dosis untuk anak dapat dilihat pada Tabel 5 Dosis Obat Potensial yang dapat Digunakan untuk Pasien COVID-19 Anak Direkomendasikan pada BAB III.

Penggunaan pada populasi tertentu

a) Anak

Belum ada data khasiat dan keamanan plasma konvalesen untuk pasien anak. Penggunaan pada pasien <18 tahun harus mempertimbangkan manfaat-risiko spesifik.

b) Usia lanjut

Pada *National Expanded Access Program* yang disponsori oleh Mayo Clinic, hingga 20 Agustus 2020, sejumlah 69.811 pasien telah diobati dengan plasma konvalesen. Analisis preliminary terhadap 20.000 pasien menunjukan bahwa sejumlah 5.423 (27,1%) berusia 60-69 tahun, 4.114 (20,6%) berusia 70-79 tahun, dan 2.568 (12,8%) berusia 80 tahun ke atas. Meskipun KTD pada *subgroup* usia lanjut belum tersedia, namun level KTD individu berupa kematian dalam 4 jam, *transfusion-*

associated cardiac overload (TACO), TRALI, reaksi alergi berat pasca transfusi, komplikasi trombotik/tromboembolik, hipotensi, dan *cardiac events* pada keseluruhan indivdu adalah ≤0,37%.

c) Kehamilan
Belum ada data khasiat dan keamanan plasma konvalesen pada ibu hamil. Penggunaan pada pasien hamil harus mempertimbangkan manfaat yang lebih besar dibandingkan dengan risiko terhadap ibu dan janin.

d) Ibu menyusui
Kemungkinan antibodi anti-SARS-CoV-2 disekresi ke dalam ASI belum diketahui. Keamanan dan efikasi plasma konvalesen COVID-19 pada ibu menyusui belum dievaluasi. Penggunaan pada pasien ibu menyusui harus mempertimbangkan manfaat-risiko spesifik.[263]

6. Efek Samping

a) Efek samping terapi plasma, sama seperti halnya pemberian plasma pada transfusi darah mempunyai risiko terjadinya penularan infeksi (missal HIV, hepatitis B, hepatitis C), reaksi transfusi seperti demam, reaksi alergi (gatal/urtikaria hingga TRALI), anafilaksis *febrile nonhemolytic reactions,* TACO, dan reaksi hemolitik.

b) Hipotermia, komplikasi metabolik, dan purpura pasca transfusi juga telah teramati.

c) Komponen faktor pembekuan dalam plasma juga dapat memberikan efek samping aktivasi koagulasi dan meningkatkan risiko trombosis.

d) KTD pada studi plasma konvalesen COVID-19 menunjukkan tingkat KTD serius yang renda dan risikonya tidak melebihi dengan yang berasosiasi pada transfusi plasma secara umum. Pemantauan terhadap efek samping harus dipantau secara ketat selama dan pasca transfusi plasma konvalesen.[9,263]

M. 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[276] dan untuk sifat imunomodulatorinya.[277] Menurut hipotesis, MSCs dapat mereduksi cidera akut paru dan menghambat respons inflamasi yang dimediasi oleh sel imun dan diinduksi oleh SARS-CoV-2.[10]

Data terkait peran MSCs untuk pengobatan COVID-19 masih belum memadai, pada umumnya data klinik masih bersifat laporan kasus dan studi terbuka skala kecil. Saat ini, terdapat 83 uji klinik yang terdaftar pada clinicaltrial.gov.[278] Berikut beberapa data uji klinik penggunaan MSC untuk pengobatan COVID-19:

a. Studi pilot MSCs intravena di Tiongkok pada 10 pasien terkonfirmasi COVID-19. Pada studi tersebut, 7 pasien (1 kritis, 4 berat, dan 2 sedang) menerima MSCs sedangkan 3 (tiga) lainnya merupakan pasien dengan kondisi parah menerima plasebo. Dosis MSCs yang diberikan adalah 1 juta sel/kg/BB dalam 1x pemberian ketika klinis memburuk kemudian diobservasi selama 14 hari. Ketujuh pasien yang menerima MSCs sembuh dalam 1-2 minggu setelah inisiasi terapi, sementara 3 pasien yang menerima placebo 1 diantaranya meninggal, 1 lainnya mengalami ARDS, sementara yang lainnya masih dalam kondisi parah. Pada studi tersebut juga ditemukan perbaikan klinis 2 hari setelah inisiasi terapi MSCs, penurunan CRP, kenaikan limfosit, dan perbaikan infiltat dari CT *scan*.[279]
b. Uji klinik skala kecil dilakukan untuk mengevaluasi pengaruh infus MSCs darah tali pusat pada pasien

COVID-19 gejala parah yang tidak merespon standar terapi setelah 7-10 hari pengobatan. Standar terapi meliputi suplementasi oksigen, umifenovir/oseltamivir, antibiotik sesuai indikasi, dan glukokortikoid. Studi melibatkan 41 pasien yang dibagi ke dalam kelompok MSCs (12 pasien) dan kelompok terapi standar (29 pasien). Semua pasien pada kelompok MSCs sembuh tanpa memerlukan ventilasi mekanik dan dapat dipulangkan, sedangkan 4 pasien di kelompok terapi standar mengalami perburukan kondisi menjadi kritis dan 3 di antaranya meninggal. Hasil studi ini secara statistik tidak bermakna dan interpretasi studi terbatas karena tidak adanya randomisasi dan ukuran sampel yang kecil.[280]

c. Uji klinik acak tersamar ganda yang mengevaluasi keamanan dan efikasi infus MSCs tali pusat manusia pada 24 pasien COVID-19 yang mengalami ARDS dan diberikan infus MSCs atau plasebo pada hari ke-0 dan ke-3 menunjukkan tidak terdapat perbedaan data keamanan (KTD terkait infus dalam 6 jam infus, serangan jantung atau kematian dalam 24 jam paska infus, dan kasus KTD), namun kematian lebih banyak terjadi pada kelompok plasebo (7 kematian) dibandingkan pada kelompok MSCs (2 kematian) pada hari ke-31. Waktu pemulihan lebih cepat pada kelompok MSCs dibandingkan plasebo. Interpretasi studi ini terbatas karena jumlah sampel yang kecil dan adanya perubahan kriteria penerimaan subjek. [281]
d. Hasil telaah terhadap publikasi uji klinik fase I/II menunjukkan keamanan pemberian infus MSCs alogenik pada pasien COVID-19 derajat berat dan efisiensi MSCs dalam meringankan keparahan penyakit COVID-19 berupa peningkatan indeks oksigenasi, gambaran paru, perbaikan subset hitung limfosit, penurunan CRP, *procalcitonin* (PCT), sitokin

proinflamasi, dan D-dimer.[282]

e. Uji klinik acak tersamar ganda fase III berpembanding plasebo multisenter dilakukan di Indonesia 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).[283,284] 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.[40] 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 lebih tinggi dibandingkan plasebo. Sementara kesembuhan pada subjek dengan >2 komorbid sebesar 4,5x lebih tinggi dibandingkan plasebo.[284] 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 placebo (p=0,069).[39] Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa pemberian MSCs pada pasien COVID-19 derajat kritis dapat meningkatkan *survival rate* melalui modulasi sistem imun mengarah anti-inflamasi.[284]

Hingga saat ini, belum ada MSCs yang direkomendasikan oleh US-FDA untuk pengobatan COVID-19. Penggunaan MSCs untuk pengobatan COVID-10 hanya dapat dilakukan dalam kerangka uji klinik, EAP, atau *emergency* IND.[31] Sejalan dengan US-FDA, *the COVID-19 Treatment Guidelines Panel* dan *Australian COVID-19 Clinical Evidence Taskforce* tidak merekomendasikan

penggunaan MSC untuk pengobatan COVID-19 kecuali dalam kerangka uji klinik RCT dengan persetujuan etik.[11]

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.[9]

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.[285,286]

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. Selain itu, 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.[9] Selain itu, MSCs tidak mengandung reseptor ACE-2 yang merupakan target yang digunakan SARS-CoV untuk memasuki sel. Dengan demikian, MSCs bersifat resisten terhadap infeksi.[10]

5. Dosis

Belum ada informasi yang pasti terkait dosis MSCs pada pengobatan COVID-19. Pemberian dosis pada uji klinik berbeda-beda. Dosis yang digunakan dalam studi klinik di Indonesia adalah $1x10^6$/kgBB.[283,284]

Dosis MSCs berdasarkan beberapa uji klinik fase I/II yang hasilnya menjanjikan dapat dilihat pada Tabel 37.

Tabel 37. Dosis Penggunaan MSCs pada Publikasi Studi

Peneliti	Desain Penelitian	Jumlah Pasien	Dosis MSCs	Hasil
Leng et al[279]	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[287]	*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[288]	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	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
			dilakukan pada hari ke-1, 3, 5, dan 7 pasca ikut serta dalam studi.	
Guo et al[289]	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[280]	*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[290]	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[291]	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

Peneliti	Desain Penelitian	Jumlah Pasien	Dosis MSCs	Hasil
				subset limfosit perifer.
Lanzoni et al[281]	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[292]	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[293]	*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.

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.[10]

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 thrombus, dan reaksi pada tempat pemberian.[294]

N. VITAMIN

1. 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.[295] Efek antioksidan vitamin C menghambat kerusakan sel akibat radikal bebas oksigen (*reactive oxygen species*/ROS) dan nitrogen (*reactive nitrogen species*/RNS).[296]

Vitamin C juga diketahui dapat mendukung berbagai fungsi seluler sistem imun, baik sistem imun bawaan maupun adaptif dan memengaruhi respons inflamasi.[10,297,298] Lebih dari 100 studi pada hewan telah menunjukkan bahwa pemberian harian beberapa gram vitamin C dapat meringankan atau mencegah infeksi.[299] Pada pandemi SARS-CoV-1, vitamin C sebagai nutrisi

mikro dan penangkal radikal bebas direkomendasikan untuk infeksi saluran napas berat.[300]

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.[10]

Bukti terkait manfaat vitamin C dosis tinggi dalam pengobatan COVID-19 masih terbatas.[301] 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.[302]

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.[10]

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.[303] Studi lain, yaitu fase I menggunakan vitamin C intravena 200 mg/kg BB memperbaiki kegagalan organ dan CRP.[304]

Pemberian oral dosis tinggi vitamin C hingga 6 gram/hari dapat mencegah infeksi virus.[305] 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.[306] 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.[307] 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.[308]

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.[9]

b. Indikasi

Berdasarkan Manajemen Klinis Tata Laksana COVID-19 di Fasyankes

Sebagai terapi tambahan dalam pengobatan COVID-19.[10]

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.[309]

d. Dosis

1) Berdasarkan Manajemen Klinis Tata Laksana COVID-19 di Fasyankes

Dosis untuk anak dapat dilihat pada Tabel 5 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.[310]

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.[311]

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.[312]

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 sebagai berikut [313]:

Tabel 38. *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

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.

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.[309]

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.[309]

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.[314]

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.[309]

2. 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.[315] 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.[316]

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).[316]

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.[317] Vitamin D dapat mengurangi sitokin proinflamasi yang dapat menyebabkan reaksi hiper-inflamasi yang merusak jaringan, misalnya paru pada infeksi akut saluran napas.[318,319]

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.[320] Pada studi *in vivo* dengan hewan model, vitamin D menghambat replikasi virus influenza A dan rotavirus.[321,322] 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.[323]

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.[324]

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.[325]

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).[326] Memenuhi kebutuhan vitamin D secara cepat pada masa pandemi COVID-19[327] (mencapai kadar dalam darah minimal 50 ng/mL[328]).

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.[326]

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.[329]

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.[9] Dosis untuk anak dapat dilihat pada Tabel 5 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.[326] Jangan diberikan dalam bentuk bolus dosis besar.[329]

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.[330]

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.[325,328]

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.[331]

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.[330,331]
8) Kadar vitamin D plasma yang terkait dengan hiperkalsemia adalah 150 nmol/L[224], 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.[318]
10) Kolekalsiferol dan metabolitnya diekskresikan dalam ASI.[326]

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.[326]

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.[326]
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.[326]

   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.

3. VITAMIN E (TOKOFEROL)
Tablet salut selaput 100 IU, 200 IU, 300 IU
Kapsul lunak 250 IU, 400 IU
Kapsul 100 IU, 400 IU
Status:
Kelompok E

a. Pendahuluan:

Vitamin E adalah senyawa larut lemak yang memiliki sifat antioksidan. Vitamin E dapat digunakan untuk mempertahankan sistem imun[332] dan menginduksi efek antiinflamasi.[333] Vitamin E dapat melindungi *unsaturated fatty acids* pada membran sel dari oksidasi, bekerja sebagai radical scavenger dan meregulasi produksi ROS dan RNS.[334] Selain itu, vitamin E konsentrasi tinggi terdapat di membran sel-sel yang berperan dalam sistim imun sehingga dapat melindungi sel tersebut dari kerusakan akibat radikal bebas.[335,336]

Pada usia lanjut, penurunan sistem imun akibat penuaan dapat meningkatkan kerentanan terhadap berbagai infeksi[337], termasuk COVID-19. Suatu uji acak pada 617 usia lanjut yang menerima vitamin E 200 IU perhari selama setahun menunjukkan penurunan kejadian infeksi saluran pernapasan bagian atas, namun tidak pada saluran pernapasan bagian bawah.[338]

Kombinasi vitamin C dan E dapat memberi efek antioksidan yang lebih baik, karena vitamin C akan mempertahankan aktivitas antioksidan vitamin E. Dengan demikian, diharapkan efek tersebut bermanfaat pada kejadian komplikasi COVID-19, terutama terhadap jantung.[339] Mengingat kemungkinan efeknya sebagai

antioksidan yang dibutuhkan pada pasien COVID-19, maka sebaiknya digunakan produk yang mengandung vitamin E dosis tinggi.

Saat ini, belum banyak bukti ilmiah yang menunjukkan manfaat pemberian vitamin E dalam pencegahan atau pengobatan COVID-19. AKG vitamin E adalah 15 mg/hari dan dosis maksimal yang digunakan tanpa menimbulkan keluhan efek samping sekitar 800 mg/hari, meskipun diketahui adanya kemungkinan efek samping perdarahan bila digunakan bersama obat dan herbal yang mengencerkan darah dalam waktu berbulan. Sementara perkiraan dosis yang bermanfaat untuk direkomendasikan pada infeksi COVID-19 belum diketahui. Manfaat penggunaan vitamin E untuk COVID-19 masih perlu diteliti lebih lanjut.[334]

b. Indikasi

Kebutuhan harian vitamin E, yaitu sebagai mikronutrien, untuk orang Indonesia sesuai AKG sebanyak 15 mg/hari. Hanya sedikit bukti bahwa suplemen oral vitamin E diperlukan pada orang dewasa, bahkan bila terjadi malabsorpsi sekunder lemak yang disebabkan oleh kolestasis, karena cukup sumber dalam pangan. Dengan demikian sangat jarang ditemukan kasus defisiensi vitamin E.[249]

Namun, sebagai antioksidan untuk mempertahankan tubuh dari serangan radikal bebas, baik yang dari paparan lingkungan maupun sebagai hasil reaksi metabolisme diharapkan vitamin E dapat berperan bermakna. Cukup banyak penelitian menunjukkan kebutuhan dalam dosis yang jauh lebih tinggi daripada AKG untuk berfungsi sebagai antioksidan dalam berbagai kondisi. Di samping sebagai mikronutrien, vitamin E mempunyai peran lain, kemungkinan besar melalui efek antioksidannya.[249]

c. Kontraindikasi

Hipersensitif terhadap bahan aktif atau eksipien dalam obat.

d. Dosis

1) Penggunaan sebagai suplemen maksimal 400 IU.
2) Sebagai obat dosis 400-800 IU telah banyak digunakan dengan tujuan sebagai antioksidan pada pencegahan penyakit jantung koroner dan aterosklerosis, meski manfaat baru terbukti pada hewan model primata.[340]
3) Untuk COVID-19, karena manfaat yang diharapkan adalah perannya sebagai antioksidan di daerah inflamasi untuk mencegah kerusakan sel yang lebih parah, maka dosis yang dapat dianjurkan adalah dosis tinggi yang sudah digunakan sebagai antioksidan, meski bukan pada kasus COVID-19, yaitu 400-800 IU per hari. Keamanan dosis ini ditunjang dengan riwayat penggunaan yang luas dan lama diberbagai negara, telah lebih dari 20 tahun dalam bidang kardiovaskuler.[249]

e. Peringatan dan Perhatian

Risiko perdarahan telah dilaporkan bila digunakan dalam waktu lama bersama aspirin, klopidogrel, serta beberapa obat herbal, misalnya ginkgo biloba, ginseng, dan bawang putih.[340]

f. Efek Samping:

Diare dan sakit perut pada dosis lebih dari 1.000 mg tiap hari.[340]

DAFTAR RUJUKAN

1. World Health Organization. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. Published 2020. Accessed March 23, 2020. https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it
2. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. WHO Director General's speeches. Published 2020. Accessed March 23, 2020. https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020
3. World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants. Published 2021. Accessed September 7, 2021. https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/
4. Kementerian Kesehatan. Peta Sebaran dan Kasus COVID-19 di Indonesia. Published online 2021. https://infeksiemerging.kemkes.go.id/dashboard/covid-19
5. World Health Organization. COVID-19 Weekly Epidemiological Update Edition 56, 7 September 2021. *World Heal Organ COVID-19 Wkly Epidermiological Updat*. 2021;(49):1-3. https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---7-september-2021
6. Li B, Deng A, Li K, et al. Viral infection and transmission in a large, well-traced outbreak caused by the SARS-CoV-2 Delta variant. *medRxiv*. Published online 2021:2021.07.07.21260122. https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.07.21260122v2%0Ahttps://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.07.21260122v2.abstract
7. Fisman DN, Tuite AR. Progressive Increase in Virulence of Novel SARS-CoV-2 Variants in Ontario, Canada. *medRxiv*. Published online 2021:2021.07.05.21260050.

https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.05.21260050v2%0Ahttps://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.05.21260050v2.abstract
8. World Health Organization. WHO Therapeutics and COVID-19: living guideline. 2021;version 5(6 July 2021).
9. 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.
10. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. *Natl Inst Heal*. 2021;(3 September 2021):130. https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/
11. National COVID-19 Clinical Evidence Task Force. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. *Aust Gov*. 2021;41.2. www.covid19evidence.net.au
12. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. NIH Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. *Natl Inst Heal*. 2021;(19 July 2021):130. https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/
13. 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
14. 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
15. 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
16. World Health Organization. Clinical management Living guidance COVID-19. 2021;(January). https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-

nCoV-clinical-2021-1
17. 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
18. 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
19. 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
20. 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
21. 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
22. 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
23. 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
24. 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
25. 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
26. 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
27. Satuan Tugas Penanganan COVID-19. Peta Sebaran Kasus Aktif. Published 2021. https://covid19.go.id/peta-sebaran-covid19
28. UNICEF. COVID-19 and children. Published 2021. Accessed September 7, 2021. https://data.unicef.org/covid-19-and-children/
29. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(13):1239-1242. doi:10.1001/jama.2020.2648
30. Jiehao C, Jin X, Daojiong L, et al. A case series of children with 2019 novel coronavirus infection: Clinical and epidemiological features. *Clin Infect Dis*. 2020;71(6):1547-1551. doi:10.1093/cid/ciaa198
31. Liu W, Zhang Q, Chen J, et al. Detection of Covid-19 in Children in Early January 2020 in Wuhan, China. *N Engl J Med*. 2020;382(14):1370-1371. doi:10.1056/NEJMc2003717
32. Jaime G Deville, Eunkyung Song CPO. COVID-19: Management in children. Published 2021. Accessed July 22, 2021. https://www.uptodate.com/contents/covid-19-management-in-children#H1920444033
33. Mirza A. Coronavirus Disease 2019 in Children. Published 2021. Accessed August 16, 2021. https://emedicine.medscape.com/article/2500132-

overview
34. 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
35. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19). Accessed August 16, 2021. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html#print
36. International Diabetes Federation. COVID-19 and Diabetes. Published 2021. Accessed July 28, 2021. https://www.idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/covid-19-and-diabetes/1-covid-19-and-diabetes.html
37. European Medicines Agency (EMA). Latest data support continued use of ACE inhibitors and ARB medicines during COVID-19 pandemic.June 10, 2020.
38. 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
39. 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.
40. 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
41. 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

42. 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
43. 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
44. 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
45. 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
46. World Health Organization. Corticosteroids for COVID-19: Living Guideline. 2020;(2 September).
47. 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
48. 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
49. Covid D, Coalition T, Kaptein FHJ, et al. Incidence of thrombotic complications and overall survival in hospitalized patients with COVID-19 in the second and first wave. *Thromb Res*. 2021;199(December 2020):143-148. doi:10.1016/j.thromres.2020.12.019
50. 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
51. Taylor FJ, Toh C-H, Hoots K, Wada H, Levi M. Scientific and Standardization Committee Communications: Towards a Definition, Clinical and Laboratory Criteria, and a Scoring System for Disseminated Intravascular Coagulation. 2001;(August 2001). https://cdn.ymaws.com/www.isth.org/resource/group/1188b45f-809f-4e2d-b3ef-c6836c51440b/official_communications/definitionofdic.pdf
52. 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
53. 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
54. 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
55. 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
56. 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
57. 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
58. 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

59. 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
60. 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
61. 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
62. 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
63. 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
64. 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
65. 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/
66. 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
67. Reuters. Sun Pharma latest to sell COVID-19 drug favipiravir in India. Published 2020. Accessed July 31, 2021. https://www.reuters.com/article/idUSKCN25019U

68. Reuters. India's Hetero wins approval to sell COVID-19 drug favipiravir. Published 2020. Accessed July 31, 2021. https://www.reuters.com/article/idUSKCN24U0Q0
69. Pharma S. India's Lupin to sell generic COVID-19 drug favipiravir. Published online 2021:8-9.
70. 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
71. 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
72. 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
73. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients with Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;324(11):1048-1057. doi:10.1001/jama.2020.16349
74. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1827-1837. doi:10.1056/nejmoa2015301
75. Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020;395(10236):1569-1578. doi:10.1016/S0140-6736(20)31022-9
76. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 2021;384(6):497-511. doi:10.1056/nejmoa2023184
77. Barratt-Due A, Olsen IC, Nezvalova-Henriksen K, et al. Evaluation of the Effects of Remdesivir and Hydroxychloroquine on Viral Clearance in COVID-19. *Ann Intern Med*. 2021;(July):1-33. doi:10.7326/M21-0653
78. Artificial Intelligence in Medicine. On-going Clinical Trials of Remdesivir. Published 2021. Accessed July 31, 2021.

https://covid19-help.org/substance/remdesivir
79. 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
80. U.S. Food and Drug Administration. FDA Approves First Treatment for COVID-19. FDA News Release. Published 2020. Accessed July 23, 2021. https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-covid-19
81. U.S. Food and Drug Administration. Remdesivir Highlights of Prescribing Information. Published online 2020. https://www/accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/2020/214787Orig1s000lbl.pdf
82. 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
83. 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
84. 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
85. 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
86. U.S. Food and Drug Administration. Frequently Asked Questions for Veklury (remdesivir). Published 2021. Accessed July 31, 2021. https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-
87. 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
88. 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
89. Gilead Sciences. Veklury ® Global Marketing Authorization Status. Published 2021. Accessed July 31, 2021. https://www.gilead.com/Purpose/Advancing-Global-Health/COVID-19/Veklury-global-marketing-authorization
90. U.S. Food and Drug Administration. FDA alerts health care professionals and compounders of potential risks associated with the compounding of remdesivir drug products. U.S. Food & Drug Administration. Published 2021. Accessed July 31, 2021. https://www.fda.gov/drugs/human-drug-compounding/%0Afda-alerts-health-care-professionals-and-compounderspotential-%0Arisks-associated-compounding#:~:text=FDA %0Aurges compounders not to,or quality of %0Acompounded drugs
91. Painter WP, Holman W, Bush JA, et al. Molnupiravir , a Novel Broad-Spectrum Oral Antiviral Agent with Activity against SARS-CoV-2. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021;65(5):1-14.
92. Austrian Institute for Health Technology Assessment GmbH (AIHTA). COVID-19, HSS/Horizon Scanning, Living Document. 15:148-162.
93. Fischer W, Eron JJ, Holman W, et al. Molnupiravir, an Oral Antiviral Treatment for COVID-19. *medRxiv Prepr Serv Heal Sci*. Published online 2021. doi:10.1101/2021.06.17.21258639
94. Clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Molnupiravir (MK-4482) in Non-Hospitalized Adult Participants With COVID-19 (MK-4482-002).
95. Merck Sharp & Dohme Corp. Merck and Ridgeback's Investigational Oral Antiviral Molnupiravir Reduced the Risk of Hospitalization or Death by Approximately 50 Percent Compared to Placebo for Patients with Mild or Moderate COVID-19 in Positive Interim Analysis of Phase

3 Study. Press Release. Published 2021. Accessed October 4, 2021. https://www.merck.com/news/merck-and-ridgebacks-investigational-oral-antiviral-molnupiravir-reduced-the-risk-of-hospitalization-or-death-by-approximately-50-percent-compared-to-placebo-for-patients-with-mild-or-moderat/
96. Therapeutic Goods Administration. TGA grants provisional determination to Merck Sharp & Dohme's antiviral COVID-19 treatment Molnupiravir. Published 2021. Accessed August 28, 2021. https://www.tga.gov.au/media-release/tga-grants-provisional-determination-merck-sharp-dohmes-antiviral-covid-19-treatment-molnupiravir
97. 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
98. Kintor Pharmaceutical. Kintor Pharmaceutical Receives Emergency Use Authorization for Proxalutamide for the Treatment of COVID-19 in Paraguay. PR Newswire.
99. The Global Health 50/50 Research Initiative. The COVID-19 Sex-Disaggregated Data Tracker June Update Report. 2021;(June). https://covid19.who.int/
100. 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
101. Clinicaltrials.gov. On-going Clinical Trial of Proxalutamide. Accessed August 29, 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=proxalutamide&term=&cntry=&state=&city=&dist=
102. 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
103. Clinicaltrials.gov. NCT04728802. Accessed August 28, 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT0472880

2?cond=proxalutamide&draw=2&rank=2
104. 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
105. 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
106. Goren A, Cadegiani FA, Wambier C. *Clinical Study Protocol: Efficacy of Proxalutamide (GT0918) in Hospitalized COVID-19 Patients*.
107. 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
108. 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
109. Coenen S, Velden AW Van Der, Cianci D, et al. Oseltamivir for coronavirus illness: post-hoc exploratory analysis of an open-label, pragmatic, randomised controlled trial in European primary care from 2016 to 2018. *Br J Gen Pract*. 2020;(July):444-449.
110. Massachusetts General Hospital. Massachusetts General Hospital (MGH) COVID-19 Treatment Guidance. 2020;Ver 6.2(23 September 2020):3-5.

111. Artificial Intelligence in Medicine. On-going Clinical Trials of Oseltamivir. Published 2021. Accessed August 14, 2021. https://covid19-help.org/substance/oseltamivir
112. Clinicaltrials.gov. The Effectivity and Safety of Favipiravir Compared to Oseltamivir as Adjuvant Therapy for COVID-19. ClinicalTrials. Published 2021. Accessed July 23, 2021. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04558463
113. Badan POM. *Leaflet Tamiflu. Approved Label*.
114. Davies BE. Pharmacokinetics of oseltamivir: an oral antiviral for the treatment and prophylaxis of influenza in diverse populations. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65 Suppl 2:5-10. doi:10.1093/jac/dkq015
115. 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
116. 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
117. 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
118. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19. 2021;10.00(22 July 2021). https://www.nice.org.uk/terms-and-
119. Ministry of Health, Labour and Welfare J. COVID-19 Medical Guidance 5th Edition. (2021).
120. 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
121. Badan POM. *Leaflet Oradexon. Approved Label*.

122. Badan POM. *Leaflet Medrol. Approved Label*.
123. Badan POM. *Leaflet Medixon. Approved Label*.
124. Badan POM. *Leaflet Genisone. Approved Label*.
125. Badan POM. *Leaflet Prednison. Approved Label*.
126. 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
127. Badan POM. Fact Sheet untuk Tenaga Kesehatan Petunjuk Penggunaan Darurat (EUA) Regdanvimab untuk Pengobatan Pasien COVID-19. 2021;(16 July 2021).
128. Clinicaltrials.gov. To Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of CT-P59 in Healthy Subjects. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04525079. Accessed August 29, 2021. https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02163068/full
129. Celltrion Healthcare. Celltrion Announces Positive Interim Results From Phase I Trial of CT-P59, an Anti-COVID-19 Monoclonal Antibody Treatment Candidate. Celltrion Healthcare Co. Published 2020. Accessed July 26, 2021. https://www.businesswire.com/news/home/20200911005199/en/Celltrion-Announces-Positive-Interim-Results-Phase-Trial
130. Celltrion Healthcare. Celltrion Group announces positive top-line efficacy and safety data from global Phase II/III clinical trial of COVID-19 treatment candidate CT-P59. Published 2021. Accessed July 26, 2021. https://www.celltrionhealthcare.com/en-us/board/newsdetail?modify_key=433&pagenumber=1&keyword=&keyword_type=
131. Celltrion Healthcare. Celltrion announces positive top-line results from global Phase III trial of regdanvimab (CT-P59), an anti-COVID-19 monoclonal antibody treatment. Published 2021. Accessed July 26, 2021. https://www.celltrionhealthcare.com/en-us/board/newsdetail?modify_key=498&pagenumber=1&keyword=&keyword_type=
132. Badan POM. CekBPOM Regdanvimab. Published 2021. Accessed August 29, 2021. https://cekbpom.pom.go.id//home/produk/0uea4amcl7

mii00k7b0soqbp27/all/row/10/page/0/order/4/DESC/search/5/regdanvimab
133. Business Wire. Celltrion's COVID-19 treatment candidate receives Korean MFDS Conditional Marketing Authorisation. Celltrion Healthcare. Published 2021. Accessed July 26, 2021. https://www.celltrionhealthcare.com/en-us/board/newsdetail?modify_key=442&pagenumber=1&keyword=&keyword_type=
134. European Medicines Agency. EMA issues advice on use of regdanvimab for treating COVID-19. Accessed July 26, 2021. https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-regdanvimab-treating-covid-19
135. Wharf C, Kingdom U. Assessment Report: Celltrion use of regdanvimab for the treatment of COVID-19. 2021;(EMA/192245/2021).
136. 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/
137. U.S. Food and Drug Administration. FACT SHEET FOR HEALTHCARE PROVIDERS EMERGENCY USE AUTHORIZATION (EUA) OF SOTROVIMAB. 2020;2019:1-22. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/index.cfm?action=reporting.home
138. European Medicines Agency. Conditions of Use, Conditions for Distribution and Patients Targeted and Conditions for Safety Monitoring Adressed to Member States for Sotrovimab. Published online 2021:1-6. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/sotrovimab-also-known-vir-7831-gsk4182136-covid19-article-53-procedure-conditions-use-conditions_en.pdf
139. European Medicines Agency. Assessment report: GlaxoSmithKline use of sotrovimab (VIR-7831/GSK4182136) for the treatment of COVID-19. 2021;5(26 May 2021).
140. GlaxoSmithKline Inc. Vir Biotechnology and GSK Announce VIR-7831 Reduces Hospitalization and Risk of

Death in Early Treatment of Adults with COVID-19. VIR website. Published 2021. Accessed July 27, 2021. https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/vir-biotechnology-and-gsk-announce-vir-7831-reduces-hospitalisation-and-risk-of-death-in-early-treatment-of-adults-with-covid-19/

141. GlaxoSmithKline Inc. Lilly, Vir Biotechnology and GSK announce positive topline data 7831 in low-risk adults with evaluating bamlanivimab with VIR- from the phase 2 BLAZE-4 trial COVID-19. Published 2021. Accessed July 27, 2021. https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/lilly-vir-biotechnology-and-gsk-announce-positive-topline-data-from-the-phase-2-blaze-4-trial-evaluating-bamlanivimab-with-vir-7831-in-low-risk-adults-with-covid-19/
142. Clinicaltrials.gov. A Study of Immune System Proteins in Participants With Mild to Moderate COVID-19 Illness (BLAZE-4). Published 2021. Accessed July 26, 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04634409
143. National Institutes of Health. NIH-Sponsored ACTIV-3 Clinical Trial Closes Enrollment into Two Sub-Studies. Published 2021. Accessed July 27, 2021. https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-sponsored-activ-3-clinical-trial-closes-enrollment-into-two-sub-studies
144. European Medicines Agency. EMA issues advice on use of sotrovimab (VIR-7831) for treating COVID-19. Accessed July 27, 2021. https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-regdanvimab-treating-covid-19
145. U. S. Food and Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Monoclonal Antibody (Sotrovimab) for Treatment of COVID-19. FDA News Release. Accessed July 27, 2021. https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-monoclonal-antibody-treatment-covid-19
146. GCC B third. Bahrain approves new treatment (Sotrovimab) for COVID-19. Accessed July 27, 2021. https://gulfnews.com/world/gulf/bahrain/bahrain-approves-new-treatment-for-covid-19-1.79677412

147. 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
148. Reuters. Italy approves GSK-Vir antibody (Sotrovimab) to treat COVID-19. Accessed July 27, 2021. https://www.reuters.com/world/europe/italy-approves-gsk-vir-antibody-treat-covid-19-2021-07-13/
149. Eli Lilly & Company. EMA issues advice on Lilly ' s bamlanivimab (LY-CoV555) alone and administered together with etesevimab (LY-CoV016) for the treatment of confirmed COVID-19 in the European Union.
150. U.S. Food and Drug Administration. [REVISED] FACT SHEET FOR HEALTH CARE PROVIDERS EMERGENCY USE AUTHORIZATION (EUA) OF BAMLANIVIMAB AND ETESEVIMAB. 2021;(27 August 2021):1-36.
151. Chen P, Nirula A, Heller B, et al. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(3):229-237. doi:10.1056/nejmoa2029849
152. Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, et al. Effect of bamlanivimab as monotherapy or in combination with etesevimab on viral load in patients with mild to moderate COVID-19: A randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2021;325(7):632-644. doi:10.1001/jama.2021.0202
153. Eli Lilly & Company. New data show treatment with Lilly's neutralizing antibodies bamlanivimab (LY-CoV555) and etesevimab (LY-CoV016) together reduced risk of COVID-19 hospitalizations and death by 70 percent January. Accessed July 31, 2021. https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lilly-requests-revocation-emergency-use-authorization
154. Dougan M, Nirula A, Azizad M, et al. Bamlanivimab plus Etesevimab in Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med*. Published online 2021:1-11. doi:10.1056/nejmoa2102685
155. Clinicaltrials.gov. A Study of LY3819253 (LY-CoV555) and LY3832479 (LY-CoV016) in Preventing SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 in Nursing Home Residents and Staff (BLAZE-2). Published 2021.

https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04497987
156. Clinicaltrials.gov. ACTIV-2: A Study for Outpatients With COVID-19. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04497987
157. Clinicaltrials.gov. ACTIV-3: Therapeutics for Inpatients With COVID-19 (TICO). Accessed July 27, 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04501978
158. Public Health Emergency USA. Pause in the Distribution of Bamlanivimab/Etesevimab. Accessed July 29, 2021. https://www.phe.gov/emergency/events/COVID19/investigation-MCM/Bamlanivimab-etesevimab/Pages/bamlanivimab-etesevimab-distribution-pause.aspx
159. Public Health Emergency USA. Resumption in Use and Distribution of Bamlanivimab/Etesevimab in Certain States. Published 2021. Accessed September 6, 2021. https://www.phe.gov/emergency/events/COVID19/investigation-MCM/Bamlanivimab-etesevimab/Pages/resumption-in-distribution-bamlanivimabetesevimab.aspx
160. European Medicines Agency. Assessment report: Eli Lilly and Company Limited use of bamlanivimab and etesevimab for the treatment of COVID-19. 2021;5(726).
161. 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
162. Health Canada. Product Monograph Including Patient Medication Information Bamlanivimab for injection. 2020;(14 April):1-30.
163. Health Canada. Bamlanivimab - Potential Risk of Treatment Failure Due to Circulation of Resistant SARS-CoV-2 Variants. Accessed August 7, 2021. https://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2021/75503a-eng.php
164. European Medicines Agency. Conditions of Use, Conditions for Distribution and Patients Targeted and Conditions For Safety Monitoring Adressed to Member States for Unauthorised Product Bamlanivimab.

2021;(March).
165. U.S. Food and Drug Administration. FACT SHEET FOR HEALTH CARE PROVIDERS EMERGENCY USE AUTHORIZATION (EUA) OF REGEN-COVTM (casirivimab and imdevimab)-Profilaxis. 2021;(July 2021):1-36. https://pi.lilly.com/eua/bamlanivimab-eua-factsheet-hcp.pdf
166. 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
167. 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.
168. 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
169. 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.
170. 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
171. 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

172. Regeneron. Japan Becomes First Country to Approve Regeneron Antibody Cocktail (casirivimab and imdevimab) for the Treatment of Mild to Moderate COVID-19. PR Newswire. Published 2021. Accessed July 28, 2021. https://www.prnewswire.com/news-releases/japan-becomes-first-country-to-approve-regeneron-antibody-cocktail-casirivimab-and-imdevimab-for-the-treatment-of-mild-to-moderate-covid-19-301336962.html
173. Government of Canada. PRODUCT MONOGRAPH INCLUDING PATIENT MEDICATION INFORMATION: Casirivimab and Imdevimab for Injection. 2021;(9 June).
174. 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
175. Government of India. Ministry of Health and Family Welfare. Clinical management protocol for COVID-19 (In Adults). 6.
176. 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
177. 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
178. 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
179. Roche. Roche - Roche provides update on the phase III REMDACTA trial of Actemra/RoActemra plus Veklury in patients with severe COVID-19 pneumonia. Published online 2021:11-13. https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2021-03-11.htm
180. 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
181. 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
182. U.S. Food and Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Drug for Treatment of COVID-19. Accessed July 24, 2021. https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-drug-treatment-covid-19
183. 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
184. Indonesian Rheumatology Association. *Pemberian Tocilizumab (Actemra) Pada Penyakit Inflamasi Dengan Badai Sitokin*.
185. Badan POM. *Leaflet Actemra (Tocilizumab). Approved Label*.
186. 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
187. 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
188. 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
189. 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
190. 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
191. 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
192. 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
193. U.S. Food and Drug Administration. Prescribing Information Kevzara (Sarilumab). Published online 2017.
194. U.S. Food and Drug Administration. Baricitinib Letter of Authorization Revised July 28 2021. 2021;(28 July 2021):1-9. https://www.fda.gov/media/143822/download#:~:text=Baricitinib (Olumiant) is approved by,the treatment of COVID-19.
195. 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
196. Clinicaltrials.gov. A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants With COVID-19 (COV-BARRIER). 2021. Accessed August 24, 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04421027?view=record
197. 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
198. 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
199. U.S. Food and Drug Administration. 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
200. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Approved Medical Products for COVID-19. Accessed July 24, 2021. https://www.pmda.go.jp/english/about-pmda/0002.html
201. U.S. Food and Drug Administration. Prescribing Information Olumiant (Baricitinib). https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/index.cfm?action=reporting.home
202. Atanu Chandra; Uddalak Chakraborty; Shrestha Ghosh; Sugata Dasgupta; Anticoagulation in COVID-19: current concepts and controversies. doi:DOI: 10.1136/postgradmedj-2021-139923
203. 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
204. 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
205. 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

206. 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
207. 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. 2020;11(August):1-8. doi:10.3389/fphar.2020.01307
208. Ministry of Health, Labor and Welfare J. COVID-19 infection(COVID-19) Medical treatment guide, 5th edition.
209. Badan POM. *Leaflet Inviclot Larutan Injeksi 5000 IU. Approved Label*.
210. 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
211. Badan POM. Lovenox Larutan injeksi 4000 IU,0.4 mL_Enoksaparin Natrium_DKI0185600143A1_2019(1).pdf.
212. Klok FA, Kruip MJHA, Meer NJM Van Der, 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
213. 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.
214. 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
215. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, et al. CHEST Guideline and Expert Panel Report: Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With

Coronavirus Disease 2019. *Chest*. 2020;158(3):1143-1163. doi:10.1016/j.chest.2020.05.559
216. 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
217. 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
218. 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
219. BPOM. Label Informasi Xarelto Film-coated tablet. Published online 2020.
220. 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
221. 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
222. 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
223. 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
224. 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
225. 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
226. Marongiu F, Barcellona D. Fondaparinux: Should It Be Studied in Patients with COVID-19 Disease? *Lett to Ed*. Published online 2020:E300-e302.
227. 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
228. BPOM. Label Informasi Arixtra 2.5 mg.
229. World Health Organization. Antimicrobial resistance. Published 2020. Accessed July 23, 2021. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance
230. 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
231. Badan POM. *Leaflet Zithromax. Approved Label*.
232. Badan POM. *Leaflet CRAVIT IV. Approved Label*.
233. Badan POM. *Leaflet Meropenem Trihydrate. Approved Label*.
234. U.S. Food and Drug Administration. *Leaflet Merrem. Approved Label*.
235. Badan POM. *Leaflet Cefotaxime Sodium. Approved Label*.
236. Badan POM. *Leaflet Ceftrimet. Approved Label*.
237. 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
238. 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.
239. 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
240. Badan POM. *Leaflet Salbutamol Sulfate Sirup. Approved Label*.
241. Badan POM. *Leaflet Salbutamol Sulfate Tablet. Approved Label*.
242. Badan POM. *Leaflet Velutine. Approved Label*.
243. Badan POM. *Leaflet Sedacum. Approved Label*.; 2019.
244. 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
245. 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.
246. Brunton L, Parker K, Blumenthal D, Buxton I. *Goodman & Gilman's: Manual of Pharmacology and Therapeutics*. Vol 95.; 2008.
247. 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
248. 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
249. Badan POM. *Leaflet Fluimucil. Approved Label*.
250. 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
251. Clinicaltrials.gov. Octagam 10% Therapy in Covid-19 Patients With Severe Disease Progression. Published

2020. Accessed July 31, 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04400058#eligibility
252. National Institutes of Health. NIH Clinical Trial Testing Hyperimmune Intravenous Immunoglobulin Plus Remdesivir to Treat COVID-19 Begins. Published 2020. Accessed July 31, 2021. https://www.niaid.nih.gov/news-events/nih-clinical-trial-testing-hyperimmune-intravenous-immunoglobulin-plus-remdesivir-treat
253. Badan POM. Imunoglobulin. Accessed July 31, 2021. http://pionas.pom.go.id/monografi/imunoglobulin
254. Drugbank. Human immunoglobulin G.
255. Badan POM. *Leaflet Octagam. Approved Label*.
256. Rejeki MS, Sarnadi N, Wihastuti R, et al. Convalescent plasma therapy in patients with moderate-to-severe COVID-19: A study from Indonesia for clinical research in low- and middle-income countries. *EClinicalMedicine*. 2021;36:100931. doi:10.1016/j.eclinm.2021.100931
257. Katz LM. (A Little) Clarity on Convalescent Plasma for Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(7):666-668. doi:10.1056/nejme2035678
258. Dwi Putera D, Suci Hardianti M. Efficacy and safety of convalescent plasma therapy in patients with COVID-19: a rapid review of case series. *J thee Med Sci (Berkala Ilmu Kedokteran)*. 2020;52(03):134-147. doi:10.19106/jmedscisi005203202012
259. Liu STH, Lin HM, Baine I, et al. Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: a propensity score–matched control study. *Nat Med*. 2020;26(11):1708-1713. doi:10.1038/s41591-020-1088-9
260. Hosseini P, Rahimi H, Najafabadi MM, et al. Convalescent Plasma Therapy for COVID-19: Lessons from SARS-CoV, MERS-CoV, and H1N1 Infection. *Acta Med Indones*. 2021;53(1):86-95.
261. 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
262. Piechotta V, Kl C, Sj V, et al. Convalescent plasma or

hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;(7):1-293. doi:10.1002/14651858.CD013600.pub4.Copyright
263. U.S. Food and Drug Administration. Fact Sheet for Health Care Providers of COVID-19 Convalescent Plasma for Treatment of COVID-19 in Hospitalized Patients. Published online 2020:1-36.
264. U.S. Food and Drug Administration. Convalescent Plasma EUA Letter of Authorization. Published online 2021:1-9. https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2020-04-01/pdf/2020-06905.pdf.%0Ahttps://www.fda.gov/media/141477/download
265. Joyner MJ, Bruno KA, Klassen SA, et al. Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20,000 Hospitalized Patients. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(9):1888-1897. doi:10.1016/j.mayocp.2020.06.028
266. Badan POM. *Plasma Konvalesen Dan Imunoglobulin Konsentrat Dalam Terapi COVID-19 Petunjuk Teknis Penjaminan Mutu Pengolahan Plasma Konvalesen COVID-19*. 1st ed.; 2020.
267. U.S. Food and Drug Administration. Investigational COVID-19 Convalescent Plasma Guidance for Industry Preface Public Comment. 2021;(11 February).
268. Palang Merah Indonesia. Donor Plasma Konvalesen. Published 2021. http://utdp-pmi.or.id/berita/read/donor-plasma-konvalesen#
269. Salazar E, Perez KK, Ashraf M, et al. Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients with Convalescent Plasma. *Am J Pathol*. 2020;190(8):1680-1690. doi:10.1016/j.ajpath.2020.05.014
270. Wooding DJ, Bach H. Treatment of COVID-19 with convalescent plasma: lessons from past coronavirus outbreaks. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(10):1436-1446. doi:10.1016/j.cmi.2020.08.005
271. Seghatchian J, Lanza F. Convalescent plasma, an apheresis research project targeting and motivating the fully recovered COVID 19 patients: A rousing message of clinical benefit to both donors and recipients alike. *Transfus Apher Sci*. 2020;59(3):102794.

doi:10.1016/j.transci.2020.102794
272. Abolghasemi H, Eshghi P, Cheraghali AM, et al. Clinical efficacy of convalescent plasma for treatment of COVID-19 infections: Results of a multicenter clinical study. *Transfus Apher Sci*. 2020;59(5):102875. doi:10.1016/j.transci.2020.102875
273. Yılmaz S, Ertuğrul Örüç N, Özcebe Oİ, et al. Regulatory consideration on preparation and clinical use of COVID-19 convalescent plasma. *Transfus Apher Sci*. 2020;59(5):1-7. doi:10.1016/j.transci.2020.102846
274. UpToDate. COVID-19: Convalescent plasma and hyperimmune globulin. Published 2021. https://www.uptodate.com/contents/covid-19-convalescent-plasma-and-hyperimmune-globulin
275. Rojas M, Rodríguez Y, Monsalve DM, et al. Convalescent plasma in Covid-19: Possible mechanisms of action. *Autoimmun Rev*. 2020;19(7):102554. doi:10.1016/j.autrev.2020.102554
276. 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
277. 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
278. Clinicaltrials.gov. On-going Clinical Trial of Mesenchymal Stem Cell. Published 2021. Accessed July 30, 2021. https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19&term=mesenchymal+stem+cells&cntry=&state=&city=&dist=&Search=Search
279. 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
280. 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
281. 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
282. Sharma D, Zhao F. Updates on clinical trials evaluating the regenerative potential of allogenic mesenchymal stem cells in COVID-19. *npj Regen Med*. 2021;6(1). doi:10.1038/s41536-021-00147-x
283. Clinicaltrials.gov. Administration of Allogenic UC-MSCs as Adjuvant Therapy for Critically-Ill COVID-19 Patients.
284. 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
285. 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
286. 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/
287. 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
288. 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
289. 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
290. 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

291. 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
292. 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
293. 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
294. 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
295. 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
296. 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
297. 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
298. Carr AC, Maggini S. Vitamin C and immune function. *Nutrients*. 2017;9(11):1-25. doi:10.3390/nu9111211
299. Hemilä H. Vitamin C and infections. *Nutrients*. 2017;9(4). doi:10.3390/nu9040339
300. Hemilä H. Vitamin C and SARS coronavirus. *J Antimicrob Chemother*. 2003;52(6):1049-1050. doi:10.1093/jac/dkh002
301. Clinicaltrials.gov. On-going clinical trial of Vitamin C.

302. 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
303. 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
304. 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
305. 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
306. 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
307. 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
308. 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
309. Abdullah M, Jamil RT, Attia FN. Vitamin C (Ascorbic Acid). *StatPearls Publ*. 2021;(15 June). https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499877/
310. Clinicaltrials.gov. Lessening Organ Dysfunction With VITamin C (LOVIT). Published 2021. Accessed August 28, 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03680274
311. 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
312. Clinicaltrials.gov. Use of Ascorbic Acid in Patients With COVID 19. Published 2020. Accessed August 28, 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04323514
313. National Institutes of Health. NIH Office of Dietary Supplements: Vitamin C. Accessed August 28, 2021. https://ods.od.nih.gov/factsheets/Magnesium-HealthProfessional/
314. 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
315. 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
316. National Institutes of Health. NIH Office of Dietary Supplements: Vitamin D. Office. Accessed August 28, 2021. https://ods.od.nih.gov/factsheets/Magnesium-HealthProfessional/
317. 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
318. 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
319. Gruber-Bzura BM. Vitamin D and influenza—Prevention or therapy? *Int J Mol Sci*. 2018;19(8). doi:10.3390/ijms19082419
320. Hewison M. Vitamin D and immune function: An overview. *Proc Nutr Soc*. 2012;71(1):50-61. doi:10.1017/S0029665111001650
321. 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
322. 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
323. 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
324. 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.
325. 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
326. Badan POM. *Leaflet HiD 1000 IU Dan HiD 5000. Approved Label.*; 2020.
327. 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.
328. Holvik K, Meyer HE, Madar AA, Brustad M. High-dosage vitamin D supplements are unnecessary. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2019;139(7).
329. 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
330. 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
331. 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
332. Lee GY, Han SN. The role of vitamin E in immunity. *Nutrients*. 2018;10(11):1-18. doi:10.3390/nu10111614
333. Wu D, Meydani S. *Vitamin E, Immunity, and Infection. In Nutrition, Immunity, and Infection*. Taylor & Francis; 2017.
334. Zabetakis I, Lordan R, Norton C, Tsoupras A. Covid-19: The inflammation link and the role of nutrition in potential mitigation. *Nutrients*. 2020;12(5):1-28. doi:10.3390/nu12051466
335. Wu D, Lewis ED, Pae M, Meydani SN. Nutritional modulation of immune function: Analysis of evidence,

mechanisms, and clinical relevance. *Front Immunol*. 2019;10(JAN):1-19. doi:10.3389/fimmu.2018.03160
336. Coquette A, Vray B, Vanderpas J. Role of vitamin E in the protection of the resident macrophage membrane against oxidative damage. *Arch Int Physiol Biochim*. 1986;94(5):S29—34. http://europepmc.org/abstract/MED/2440399
337. Jovic TH, Ali SR, Ibrahim N, et al. Could vitamins help in the fight against covid-19? *Nutrients*. 2020;12(9):1-30. doi:10.3390/nu12092550
338. Meydani SN, Leka LS, Fine BC, et al. Vitamin E and Respiratory Tract Infections. 2004;292(7).
339. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J Med Virol*. 2020;92(5):479-490. doi:10.1002/jmv.25707

340. National Institutes of Health. NIH Office of Dietary Supplements: Vitamin E. Office.

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT

DAN MAKANAN,



PENNY K. LUKITO

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 978-602-415-069-3