

Kajian Literatur: Tinjauan Remdesivir sebagai Pilihan Terapi pada COVID-19

Wien Maryati Awdisma^{1*}, Ulfa Syaflia Nosa¹, Didik Hasmono¹, Nurmainah²

¹Program Studi Magister Farmasi Klinis, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Surabaya, Jawa Timur, Indonesia

² Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura, Pontianak, Kalimantan Barat, Indonesia

Email ; wienawdisma42@gmail.com

ABSTRAK

Infeksi virus corona baru, pertama kali terdeteksi pada akhir Desember 2019, dengan jumlah kasus terkonfirmasi lebih dari 33 juta kasus dan lebih dari 900.000 kematian dilaporkan. Terdefinisi sebagai pandemi, dan belum ada “obat khusus” yang dianggap dapat mengatasinya. Salah satu pendekatan terapeutik yang sedang dievaluasi dalam berbagai uji klinis adalah saat ini adalah remdesivir, telah disetujui oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM sebagai obat *Emergency Use Authorization* (EUA) sebagai opsi penggunaan darurat Tujuan penulisan ini untuk memberikan gambaran tentang penemuan remdesivir, mekanisme aksi, dan penelitian terkini yang mengeksplorasi efektivitas klinisnya. Metode penelitian dilakukan dengan pencarian sumber data PubMed, Google Scholar, Science Direct dan Cochrane hingga November 2020 dengan kata kombinasi kata kunci Convalescent Plasma”; “SARS-CoV-2”, Virus Corona dan dibatasi pada jurnal berbahasa Inggris. yang mengulas penemuan remdesivir, mekanisme kerja, farmakokinetik, farmakodinamik, dan efikasi uji klinis remdesivir dalam pengobatan pasien COVID-19. Kesimpulan dari penelitian ini bahwa remdesivir memiliki efek klinis yang baik setelah 10 hari pengobatan pada pasien COVID-19.

Kata Kunci: COVID-19, EUA, Remdesivir, SARS-CoV-2

ABSTRACT

The new coronavirus infection identified at the end of December 2019 and is receiving a lot of attention around the world. Globally, the number of confirmed cases has increased to more than 33 million cases and more than 900,000 deaths have been reported. This condition is defined as a pandemic situation, and so far no "special drug" is believed to be able to overcome it. One therapeutic approach currently being evaluated in various clinical studies is remdesivir. This drug is approved by the Food and Drug Administration

(BPOM) as Emergency Medicine (EUA). This emergency option for remdesivir is considered a promising option for treating patients with COVID19. The purpose of this paper is to provide an overview of recent studies investigating the discovery of remdesivir, its mechanism of action, and its clinical efficacy. The survey method was conducted by searching the data sources of PubMed, Google Scholar, Science Direct, and Cochrane until November 2020. Researchers limit literary studies to English journals. The results of 1000 articles searched that met the selection criteria were 10 articles examining the results of remdesivir, its mechanism of action, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and the efficacy of clinical remdesivir in the treatment of patients with COVID 19. The conclusion of this study is that remdesivir has a good clinical effect 10 days after treatment of patients with COVID19.

Keywords: COVID-19, EUA, Remdesivir, SARS-CoV-2

I. PENDAHULUAN

Penyakit coronavirus baru 2019 (COVID19) yang disebabkan oleh sindrom pernapasan akut coronavirus2 (SARSCoV2) terdeteksi pertama kali di Wuhan, Cina pada Desember 2019 dan telah menyebar ke seluruh dunia hingga menjadi pandemi global. Secara keseluruhan, per 28 September 2020, 3.303.958 kasus terkonfirmasi COVID19, dengan 9.996.32 pasien meninggal (WHO,2020). SARSCoV2 adalah virus corona ketujuh yang diketahui menginfeksi manusia; SARSCoV, (MERSCoV) dan SARSCoV2 dapat menyebabkan penyakit yang parah, sedangkan HKU1, NL63, OC 3 dan 229E berhubungan dengan gejala ringan (Sanders JM *et al.*, 2020).

Gejala umum yang dirasakan pasien adalah demam, kelelahan, serta dispnea. Selain itu, anosmia dan ageusia juga telah dilaporkan sebagai salah satu gejalanya (Yang J, *et al* 2020; Russell B *et*

al, 2020) Adapun prevalensi penyakit penyerta pada pasien COVID-19 dengan penyakit yang mendasari termasuk hipertensi, penyakit sistem pernapasan, dan penyakit kardiovaskular juga menjadi faktor risiko memperparah kondisi pasien COVID-19. Penyebaran virus yang cepat telah melanda kesehatan dan ekonomi global (Nicola M *et al*, 2020).

Salah satu obat yang dianggap baik untuk mempersingkat waktu pemulihan pada orang dewasa adalah Remdesivir, hal ini dapat dilihat dengan disetujuinya penggunaan secara kondisional pada beberapa beberapa negara, seperti Uni Eropa (Gilead Sciences, 2020), Kanada (Gilead Sciences Canada Inc. 2020), Korea Selatan (The Korean Bizwire, 2020), dan Australia (Therapeutic Goods Administration, 2020). Di Indonesia, Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) juga telah mengeluarkan Emergency Use Authorization (EUA) yang mengizinkan penggunaan darurat

remdesivir dalam pengobatannya (FDA, 2020).

Kondisi ini yang kemudian menjadikan penulis melakukan tinjauan untuk mengevaluasi gambaran tentang penemuan remdesivir, mekanisme aksi, farmakokinetik dan farmakodinamik dan efikasi uji klinis penelitian remdesivir dalam pengobatan pasien COVID 19 dengan mengeksplorasi dari hasil penelitian penelitian yang terkini

II. METODE

Penelitian dilakukan dengan mencari sumber data PubMed, Google Scholar, Science Direct dan Cochrane hingga November 2020. Adapun kata kunci yang digunakan untuk pencarian sumber data juga termasuk menggunakan kombinasi kata kunci “Convalescent Plasma”, “SARS-CoV-2”, dan Virus Corona. Peneliti membatasi penelusuran literatur pada jurnal dengan Bahasa Inggris. Dari 1000 artikel yang ditelusuri, didapatkan 10 artikel yang memenuhi kriteria inklusi yang mengulas penemuan remdesivir, mekanisme kerja, farmakokinetik, farmakodinamik, dan efikasi uji klinis remdesivir dalam pengobatan pasien COVID-19

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Tinjauan Remdesivir

Hasil tinjauan menunjukkan bahwa Remdesivir (RDV, GS573) adalah prodrug analog nukleosida. Obat ini diketahui dapat menghambat patogen hewan dan coronavirus manusia, termasuk SARSCoV2, secara *in vitro* dengan menghambat replikasi MERS, SARSCoV1 dan SARSCoV2 pada model hewan (Wang Y, *et al*, 2020).

Remdesivir sebelumnya diusulkan sebagai salah satu pengobatan terhadap penyakit virus Ebola (EBOV) dengan temuan cukup efektif secara moderat dan dianggap aman untuk menghambat replikasi SARS-CoV-2 (Nili *et al*, 2020). Meskipun, saat ini dianggap sebagai agen terapeutik yang menjanjikan untuk penyakit EBOV dalam studi praklinis (Warren TK, *et al*, 2020), tetapi antibodi monoklonal mengungguli remdesivir dengan baik dalam uji klinis fase III (Mulangu S, *et al*, 2020) dan tidak memenuhi titik akhir kemanjuran dalam uji coba secara acak yang dilakukan selama wabah Ebola (Pardo J, *et al*, 2020). Namun demikian, remdesivir telah menjadi obat yang sangat menarik untuk melawan virus corona selama pandemi global saat ini. Uji coba remdesivir fase III pada COVID-19 dimulai pada awal Februari 2020. Merujuk pada data dari uji coba ACTT-1 fase III multinasional dan *SIMPLE-severe trials*, remdesivir telah menerima otorisasi penggunaan darurat di

AS pada 1 Mei 2020 (Gilead Science, 2020) dan persetujuan khusus untuk penggunaan darurat di Jepang pada 7 Mei 2020 (*Pharmaceutical and Medical Devices Agency*, 2020). Remdesivir juga menerima persetujuan bersyarat pertama yang mengharuskan perusahaan farmasi untuk menerapkan rencana manajemen risiko guna memastikan keamanan (FDA, 2020).

Pada bulan Juni dan Juli 2020, remdesivir disetujui secara kondisional di beberapa negara/wilayah lain di seluruh dunia, termasuk Uni Eropa (Gilead Science, 2020), Kanada (Gilead Sciences Canada Inc, 2020), Korea Selatan (The Korean Bizwire, 2020), dan Australia (Therapeutic Goods Administration, 2020). Di Indonesia, Badan Pengawasan Obat dan Makanan (BPOM) juga telah mengeluarkan *Emergency Use Authorization* (EUA) untuk mengizinkan penggunaan darurat remdesivir pada pengobatan atau pasien penyakit coronavirus yang dikonfirmasi dengan penyakit parah dan dirawat di Rumah Sakit (FDA, 2020), remdesivir hanya dapat diberikan untuk pengobatan COVID-19 pada pasien yang berusia minimal 12 tahun ke atas dan berat tidak kurang dari 40 kg dengan pneumonia yang membutuhkan oksigen tambahan (Gilead Sciences, 2020; Gilead Sciences Canada Inc, 2020; The Korean Bizwire 2020,

;Therapeutic Goods Administration, 2020; FDA, 2020).

Remdesivir juga diberikan secara intravena dan tersedia sebagai larutan dan/atau bubuk *lyophilized* untuk infus selama 30-120 menit (Gilead Sciences, 2020; FDA, 2020). Regimen dosis yang biasanya direkomendasikan adalah dosis awal 200 mg tunggal pada hari -1 dan 100 mg diberikan sekali sehari sejak hari ke-2 dan seterusnya. Durasi total pengobatan dengan remdesivir setidaknya 5 hari dan tidak lebih dari 10 hari.

Adapun penggunaannya pada populasi khusus, seperti kehamilan, dapat digunakan jika manfaatnya lebih besar daripada risikonya bagi ibu dan janin (Gilead Sciences, 2020; FDA, 2020). Sedang untuk pasien dengan gangguan ginjal atau *endstage renal disease* (ESRD), keamanan dan kemanjuran remdesivir sampai saat ini belum bisa dipastikan (Gilead Sciences, 2020). Namun, penggunaannya tidak direkomendasikan pada pasien dewasa dan anak (lebih dari 28 hari) dengan eGFR kurang dari 30 mL/menit atau pada neonatus cukup bulan (setidaknya 7 hari sampai kurang dari atau sama dengan 28 hari) dengan kreatinin serum dari atau sama dengan 1 mg/dL, kecuali jika potensi kesembuhan dianggap lebih besar dibanding dengan risiko yang akan muncul. Hal ini dikarenakan, pengobatan remdesivir dapat

menyebabkan terjadinya gangguan ginjal. Eksipien *sulfobutylether- β -cyclodextrin sodium* (SBECD) diketahui dapat mengganggu tubulus ginjal. Penggunaan eksipien tersebut tidak disarankan untuk diberikan pada pasien insufisiensi ginjal (Gilead Sciences, 2020). Hal serupa juga berlaku pada pasien dengan gangguan hati, hanya boleh menggunakan remdesivir, jika potensi risikonya dianggap kecil (Gilead Sciences, 2020).

Kebanyakan pasien dengan cedera hati mengalami peningkatan *aminotranferase* dan/atau bilirubin ringan (Li J & Fan JG, 2020). Jika kelainan enzim hati terjadi setelah inisiasi remdesivir, terutama pada dosis tingkat tinggi, munculnya reaksi obat yang merugikan, maka perlu dipertimbangkan bahkan penghentian penggunaannya (Q Fan, *et al*, 2020).

Remdesivir berinteraksi dengan dengan rifampisin, karbamazepin dan fenitoin karena berpotensi menurunkan paparan dari remdesivir, sehingga obat-obatan ini tidak boleh digunakan secara bersama (Yang K, *et al* 2020), sedangkan pada metamizole, dapat menyebabkan penurunan kadar remdesivir dengan *clearance* yang cepat. Tidak ada efek pada metabolisme metamizole karena penghambatan CYP3A4 oleh remdesivir dan pada Betamethasone dapat menyebabkan penurunan kadar remdesivir

dengan *clearance* yang cepat tetapi tidak berpengaruh pada metabolisme betametason (Gandhi Z, *et al* 2020)

B. Farmakodinamik

Remdesivir adalah sebuah *prodrug* analog nukleotida (Grein J, *et al* 2020), Obat ini dimetabolisme di dalam sel inang untuk membentuk nukleosida trifosfat yang aktif secara farmakologis (Gordon CJ, *et al*, 2020; Saha A *et al*, 2020; Tchesnokov EP, *et al*, 2020). Dengan masuk ke dalam sel epitel pernapasan dalam tubuh manusia, *prodrug* dapat dimetabolisme secara efisien menjadi nukleosida trifosfat sebagai bentuk aktif (Warren TK, *et al*, 2020). Kondisi ini dapat mencegah replikasi beberapa virus corona di sel epitel paru. Obat analog nukleosida ini dapat menghambat RNA-*dependent* RNA *polymerase* (RdRp) melalui kompetisi dengan adenosin trifosfat (ATP) yang biasa. Analog nukleosida dimasukkan ke dalam untai RNA pembangkit dan menyebabkan penghentian tertunda dalam proses replikasi virus (Warren TK, *et al*, 2020; Tchesnokov EP, *et al*, 2020). Saat enzim menggabungkan satu, dua, atau tiga nukleotida lagi, maka analog nukleotida yang tergabung bergerak mundur sehingga obat memblokir enzim saat mencapai posisi ketiga jauh dari situs aktif enzim. Ini akan menabrak serin (Ser) yang

dilestarikan di situs aktif enzim dan menghambat enzim bergerak satu langkah maju untuk menggabungkan nukleotida berikutnya. *Exoribonuclease* dari virus yang biasanya mengoreksi kesalahan replikasi menjadi tidak dapat bekerja melawan bentuk aktif remdesivir (Morse JS, *et al*, 2020; Agostini ML, *et al* 2020)].

Pada uji *in vitro*, remdesivir memperlihatkan adanya aktivitas antivirus terhadap SARS-CoV-2 dalam kultur epitel saluran napas manusia primer, yang secara kuat dan tergantung dosis menghambat replikasinya dengan konsentrasi efektif setengah maksimal (EC50) 0,01 M (Pruijssers AJ, *et al* 2020). Efek antivirus ini terlihat menjadi spesifik virus; remdesivir tidak sitotoksik pada 10 g dalam sistem kultur ini (Pruijssers AJ, *et al*, 2020; Sheahan TP, *et al*, 2020). Dalam sel Vero E6, nilai EC50 remdesivir dan metabolit nukleosida monofosfat GS-441524 melawan SARS-CoV-2 masing-masing adalah 1,65 M dan 0,47 M yang mencerminkan kapasitas sel Vero E6 yang lebih rendah untuk memetabolisme remdesivir (Pruijssers AJ *et al*, 2020).

Ketika konsentrasi remdesivir dan klorokuin fosfat yang relevan secara klinis diinkubasi bersama sel Hep-2 yang terinfeksi virus pernapasan, maka klorokuin fosfat yang bergantung pada dosis melawan aktivitas antivirus remdesivir. Dengan cara meningkatkan

konsentrasi klorokuin fosfat, nilai remdesivir EC50 lebih tinggi dan mengurangi pembentukan remdesivir trifosfat dalam sel epitel bronkial manusia normal (Gilead Sciences Ireland, 2020). Hal inilah yang kemudian menjadikan pemberian remdesivir dan klorokuin fosfat atau hidroksiklorokuin sulfat secara bersamaan tidak dianjurkan (Gilead Sciences Ireland, 2020; Gilead Sciences Canada Inc, 2020).

C. Farmakokinetik

Sifat farmakokinetik (PK) remdesivir dan metabolit dominan GS-441524 yang beredar telah dievaluasi pada subyek yang sehat (Gilead Sciences Ireland, 2020). Remdesivir adalah *prodrug* dengan konsentrasi menurun cepat setelah pemberian intravena (IV) Waktu paruh plasma, $T_{1/2}$ ~1 jam, yang diikuti dengan munculnya metabolit alanin secara berurutan antara GS-704277 dan metabolit nukleosida monofosfat GS-441524 (plasma $T_{1/2}$ ~24,5 jam). Di dalam sel, GS-441524 dengan cepat diubah menjadi analog trifosfat yang aktif secara farmakologis, GS-443902 yang memiliki $T_{1/2}$ intraseluler yang berkepanjangan (sel mononuklear darah perifer (PBMC) $T_{1/2}$ ~40 jam). Hal ini memperlihatkan bahwa keduanya baik remdesivir dan GS-441524 menunjukkan PK linier setelah dosis tunggal antara 3 mg dan 225 mg dan

tidak ada akumulasi remdesivir yang diamati setelah menawarkan dosis sekali sehari selama 5 hari. GS-441524 mencapai keadaan stabil sekitar hari ke-4 dan terakumulasi ~2 kali lebih banyak setelah beberapa dosis sekali sehari (Grein J *et al*, 2020).

Rejimen dosis remdesivir telah dievaluasi dalam uji klinis. Penggunaannya dimulai dari dosis 200 mg IV pada hari 1, dan kemudian pemberian dilanjutkan pada hari ke -2 sampai dengan ke -5 atau ke -10 dengan dosis 100 mg IV. Penggunaan dosis tersebut didukung oleh data *in vitro* dan menjembatani PK dari pengalaman *rhesus* kera pada manusia (Williamson BN, *et al*, 2020; De Wit E, 2020; European Medicines Agency, 2020). Parameter PK remdesivir ini, kemudian diturunkan dari studi dosis tunggal dan ganda pada sukarelawan dewasa manusia yang sehat (European Medicines Agency, 2020), yang kemudian didapatkan hasil bahwa nilai C_{max} remdesivir berlipat ganda di atas konsentrasi yang diperlukan secara *in vitro* untuk menghambat replikasi SARS-CoV-2 sampai dengan 50% dan EC₅₀ 0,137-0,77 mol/L, EC₉₀ 1,76 mol/L sebesar 90%. (European Medicine Agency, 2020; Wang M *et al*, 2020).

Efek *first-pass* fosforamidate yang mendekati komplit, maka remdesivir diperkirakan memiliki bioavailabilitas oral yang buruk (Siegel D, *et al*, 2017).

Pengikatan protein plasma untuk remdesivir adalah moderat (fraksi bebas 12,1%). Metabolit GS-704277 dan GS-441524 menunjukkan ikatan protein plasma rendah dengan fraksi bebas rata-rata 85%. Remdesivir juga menunjukkan ekskresi ginjal yang rendah (< 10%). Padahal, 49% dari dosis radiolabel ditemukan sebagai GS-441524 dalam urin (European Medicine Agency, 2020).

Meskipun, PK remdesivir dan GS-441524 belum dievaluasi pada pasien dengan gangguan ginjal, namun secara teori, kadar plasma GS-441524 dapat meningkat pada pasien dengan penurunan fungsi ginjal (Gilead Sciences Ireland, 2020). Semua pasien harus memiliki eGFR yang ditentukan sebelum memulai pengobatan dengan remdesivir dan selama pengobatan yang sesuai secara klinis Hal inilah yang kemudian menjadikan Remdesivir tidak boleh digunakan pada pasien dengan eGFR <30 mL/menit (Gilead Sciences Ireland, 2020; Gilead Sciences Canada Inc, 2020).

D. Uji Klinik Efikasi Terapi Remdesivir

Pada 06 Maret 2020, telah dilakukan studi acak fase 3 guna mengevaluasi keamanan dan aktivitas antivirus remdesivir (GS-5734) pada peserta dengan penyakit virus corona yang parah. Intervensi penggunaan remdesivir dan pengobatan standar perawatan infeksi

COVID-19 dengan melibatkan 4891 peserta yang mendaftar, penelitian selesai pada 30 Juni 2020. Kelompok penelitian dibagi menjadi bagian A, yang pertama menerima remdesivir (RDV) 200 mg pada hari pertama diikuti dengan RDV 100 mg pada hari 2, 3, 4, dan 5. Bagian A yang kedua menerima remdesivir RDV 200 mg pada hari 1 diikuti oleh RDV 100 mg pada hari 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, dan 10, di mana keduanya tidak berventilasi mekanis.

Berbeda halnya pada kelompok penelitian bagian B yang menerima peserta pertama setelah pendaftaran ke Bagian A selesai. Pada bagian ini, pasien menerima terapi standar perawatan lanjutan bersama RDV 200 mg pada hari 1 dilanjutkan dengan RDV 100 mg pada hari ke-2 hingga ke-10, dan yang kedua pada pasien yang menggunakan ventilasi mekanis dan menerima terapi perawatan standar lanjutan bersama-sama dengan RDV 200 mg pada hari 1 diikuti oleh RDV 100 mg pada hari ke-2 hingga ke-10. Hal ini dilakukan untuk mengevaluasi kemanjuran 2 rejimen remdesivir (RDV) pada status klinis yang dinilai dengan skala ordinal 7 poin pada Hari ke-14 s. (Gilead Sciences, 2020).

Selanjutnya, penelitian untuk mengevaluasi keamanan dan aktivitas antivirus remdesivir (GS-3754) pada peserta dengan penyakit coronavirus sedang (COVID-19) dibandingkan dengan

pengobatan standar perawatan atau *standard of care (SOC)*. Dalam penelitian yang dimulai pada 15 Maret 2020 ini, melibatkan 1113 peserta yang tercatat pada pendaftaran aktual dibagi menjadi dua bagian yakni, Bagian A mendapatkan RDV selama 5 hari, dimana peserta menerima terapi SOC lanjutan bersama dengan RDV 200mg pada hari 1 dan kemudian dilanjutkan dengan RDV 100mg pada hari ke-2, sampai hari ke-5, kemudian selama 10 hari. peserta menerima terapi SOC lanjutan bersama dengan RDV 200 mg pada hari ke-1 dan diikuti pemberian RDV 100 mg pada hari ke-2, sampai dengan hari ke-10. Selanjutnya, kelompok pembanding aktif, melanjutkan terapi SOC. Pada perawatan ekstensi bagian B, pemberian RDV dilakukan selama 5 atau 10 hari. Peserta menerima SOC lanjutan bersama dengan RDV 200 mg pada hari ke-1 diikuti oleh RDV 100 mg pada hari ke-2, sampai hari ke-10. Hasil utama adalah peluang rasio untuk perbaikan pada skala ordinal 7 poin pada hari ke-11. Ukuran hasil sekunder adalah proporsi peserta yang mengalami efek samping pengobatan yang muncul (Gilead Sciences, 2020).

Pada 21 Februari 2020, juga telah dilakukan sebuah penelitian uji coba adaptif, acak, *double-blind*, dan *placebo* terkontrol untuk mengevaluasi keamanan dan kemanjuran agen terapi baru pada

pasien dewasa di rumah sakit dan didiagnosis dengan COVID-19. Penelitian ini merupakan uji coba *multicenter* yang melibatkan 1.062 peserta. 200 mg plasebo remdesivir diberikan secara intravena pada hari ke-1, diikuti dengan 100 mg dosis pemeliharaan plasebo remdesivir sekali sehari saat dirawat di rumah sakit hingga total 10 hari dengan ukuran hasil utamanya adalah waktu untuk pemulihan (NIAID, 2020). Saat ini penelitian yang sedang berlangsung adalah REMDECO-19 dan CARAVAN fase II/III label terbuka untuk mengevaluasi keamanan, tolerabilitas, farmakokinetik, dan kemanjuran remdesivir pada pasien anak (berusia sejak lahir hingga <18 tahun) yang mengalami penyakit COVID-19 untuk mengevaluasi keamanan, kemanjuran, dan farmakokinetik remdesivir yang diberikan secara inhalasi.

IV. KESIMPULAN

Remdesivir adalah *prodrug* analog nukleotida yang telah digunakan di beberapa negara sebagai obat darurat untuk pasien COVID-19. Hasil klinis yang baik ditunjukkan pada beberapa pasien setelah diobati remdesivir selama 10 hari.

DAFTAR PUSTAKA

Agostini ML, Andres EL, Sims AC, et al.(2018) Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated

by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. *MBio.* 9(2):1-15. doi:10.1128/mBio.00221-18

De Wit E, Feldmann F, Cronin J, Jordan R, Okumura A, Thomas T, Scott D, Cihlar T, Feldmann H. (2020) Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 117(12):6771-6776. doi:10.1073/pnas.1922083117

European Medicines Agency. (2020, April) Human Medicines Division. Summary on compassionate use. Remdesivir Gilead. Product No. EMEA/H/K/5622/CU.2020;31(April):42-44. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/summarycompassionate-use-remdesivirgilead_en.pdf

Food and Drug Administration. (2020) Fact Sheet For Health Care Providers Emergency Use Authorization (EUA) Of Remdesivir. Badan POM, the Indonesia Food and Drug Administration. <http://pionas.pom.go.id>

Food and Drug Administration. (2020, June, 9) Taiwan Food and Drug Administration approves Remdesivir to treat patients with severe COVID-19 disease [media release] <http://www.fda.gov.tw>

Gandhi, Z., Mansuri, Z., & Bansod, S. (2020). Potential Interactions of Remdesivir with Pulmonary Drugs: a Covid-19 Perspective. *SN comprehensive clinical medicine*, 1–2. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00462-2>

Gilead Sciences. (2020) Fact sheet for health care providers emergency use authorization (EUA) of remdesivir. <http://www.fda.gov>

Gilead Sciences. (2020) Gilead's

- Investigational Antiviral Remdesivir Receives U.S. Food and Drug Administration Emergency Use Authorization for the Treatment of COVID-19 <https://www.gilead.com>
- Gilead Sciences.(2020) Veklury for intravenous injection 100 mg: Japanese prescribing information <https://www.pmda.go.jp>
- Gilead Sciences. (2020, October, 2) European Commission Grants Conditional Marketing Authorization for Gilead's Veklury® (remdesivir) for the Treatment of COVID-19 <https://www.gilead.com>
- Gilead Sciences. (2020) Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734™) in Participants With Severe Coronavirus Disease (COVID-19) <https://clinicaltrials.gov>
- Gilead Sciences Canada Inc.(2020) Health Canada Grants Marketing Authorization with Conditions (NOC/c) for Gilead's Veklury® (Remdesivir) for the Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) <https://www.newswire.ca>.
- Gilead Science Canada Inc. (2020). *Product Monograph: Remdesivir for Injection; Remdesivir Solution for Injection.*; 2020 www.gilead.ca
- Gilead Sciences Ireland. (2020). Veklury (remdesivir): EU summary of product characteristics. <https://www.ema.europa.eu>
- Gilead Sciences. (2020) Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734™) in Participants With Moderate Coronavirus Disease (COVID-19) Compared to Standard of Care Treatment. <https://www.clinicaltrials.gov>
- Gordon CJ, Tchesnokov EP, Woolner E, Perry JK, Feng JY, Danielle PP, Gotte M. (2020) Remdesivir is a direct-acting antiviral that inhibits RNA-dependent RNA polymerase from severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 with high potency. *JBiol Chem*, 295(20):6785-6797. doi:10.1074/jbc.RA120.013679
- Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al.(2020) Compassionate use of remdesivir for patients with severe COVID-19. *N Engl J Med*, 382(24):2327-2336. <http://doi:10.1056/NEJMoa2007016>
- Li J, Fan JG. (2020, August, 8) Characteristics and mechanism of liver injury in 2019 coronavirus disease. *J Clin Transl Hepatol.*:13-17. doi:10.14218/JCTH.2020.00019
- Liang C, Tian L, Liu Y, Hui N, Qiao G, Li H, Shi Z, Tang Y, Zhang D, Xie X, Zhao X.(2020). A promising antiviral candidate drug for the COVID-19 pandemic: A mini-review of remdesivir. *Eur J Med Chem.*;201:112527. doi:10.1016/j.ejmech.2020.112527
- Morse JS, Lalonde T, Xu S, Liu WR.(2020) Learning from the Past: Possible Urgent Prevention and Treatment Options for Severe Acute Respiratory Infections Caused by 2019-nCoV. *ChemBioChem*,21(5):730-738. doi:10.1002/cbic.202000047
- Mulangu S, Dodd LE, Davey RT, et al. A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics. *N Engl J Med*. 2019;381(24):2293-2303. <http://doi:10.1056/NEJMoa1910993>
- National Institute of Allergy and Infectious Disease (NIAID).(2020) Adaptive COVID-19 Treatment Trial (ACTT) <https://clinicaltrials.gov>
- Nicola M, Alsafi Z, Sohrabi C, Kerwan A,

- Al-Jabir A, Losifisid C, Agha M, Agha R. (2020). The socio-economic implications of the coronavirus pandemic (COVID-19): A review *Int J Surg*.78(March):185-193 <http://doi:10.1016/j.ijssu.2020.04.018>
- Nili A, Farbod A, Neishabouri A, Mozafarhashjin M, Tavakolpour S, Mahmoudi H. (2020). Remdesivir: A beacon of hope from Ebola virus disease to COVID-19. <http://doi:10.1002/rmv.2133>
- Pardo J, Shukla AM, Chamarthi G, Gupte A. (2020) The journey of remdesivir: From Ebola to COVID-19. *Drugs Context*. 9 doi:10.7573/DIC.2020-4-14
- Pharmaceutical and Medical Devices Agency.(2020) Special Approval for Emergency on Remdesivir for COVID-19. <https://www.pmda.go.jp>
- Pruijssers AJ, George AS, Schäfer A, Baric RS, Denison MR, Sheahan TP. (2020). Remdesivir Inhibits SARS-CoV-2 in Human Lung Cells and Chimeric SARS-CoV Expressing the SARS-CoV-2 RNA Polymerase in Mice. *Cell Rep*. 2020;32(3).doi:10.1016/j.celrep.107940
- Q Fan; B Zhang; J Ma; S Zhang. (2020) Safety profile of the antiviral drug remdesivir: An update. *Biomed Pharmacother*. 2020;130:110532. doi:10.1016/j.biopha.110532
- Russell B, Moss C, Rigg A, Hopkins C, Papa S, Van Hemelrijck M.(2020).Anosmia and ageusia are emerging as symptoms in patients with COVID-19:What does the current evidence say? *Ecancermedicalscience*.14:9-10. <http://doi:10.3332/ecancer.2020.ed98>
- Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB.(2020) Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA - J Am Med Assoc*.323(18):1824-1836. <http://doi:10.1001/jama.2020.6019>
- Saha A, Sharma AR, Bhattacharya M, Sharma G, Lee SS, Chakraborty C. (2020) Probable Molecular Mechanism of Remdesivir for the Treatment of COVID-19: Need to Know More. *Arch Med Res*, 51(6):585-586. doi:10.1016/j.arcmed.2020.05.001
- Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, et al. (2020). Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med*, 9(396):1-11 doi:10.1126/scitranslmed.aal3653
- Siegel D, Hui HC, Doerffler E, et al.(2017) Discovery and Synthesis of a Phosphoramidate Prodrug of a Pyrrolo[2,1-f][triazin-4-amino] Adenine C-Nucleoside (GS-5734) for the Treatment of Ebola and Emerging Viruses. *J Med Chem*. (5):1648-1661. doi:10.1021/acs.jmedchem.6b01594
- Tchesnokov EP, Feng JY, Porter DP, Götte M. (2019). Mechanism of inhibition of ebola virus RNA-dependent RNA polymerase by remdesivir. *Viruses*. 11(4):1-16. doi:10.3390/v11040326
- The Korean Bizwire.(2020) S. Korea Allows Marketing Authorization of Remdesivir [media release]. <https://www.firstwordpharma.com>
- Therapeutic Goods Administration. Australia's first COVID treatment approved [media release]. <https://www.tga.gov.au>
- Wang Y, Zhang D, Du G, et al.(2020) Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. (10236):1569-1578. [http://doi:10.1016/S01406736\(20\)3](http://doi:10.1016/S01406736(20)3)

- 1022-9
Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W, Xiao G.(2020) Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 30:269-271. doi:10.1038/s41422-020-0282-0
- Warren TK, Jordan R, Lo MK, et al.(2016) Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. *Nature.*;531(7594):381-385. <http://doi:10.1038/nature17180>
- Williamson BN, Friederike F, Schwarz B, et al.(2020, March, 9) Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *Hum Vaccines Immunother.* 105933. doi: [10.1038/s41586-020-2423-5](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2423-5)
- World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19). Accessed September 28, 2020. <https://COVID19.who.int/>
- Yang, K. (2020). What do we know about remdesivir drug interactions? *Clinical and Translational Science.* doi:10.1111/cts.12815
- Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, Ji R, Wang H, Wang Y, Zhou Y.(2020) Prevalence of comorbidities and its effects in coronavirus disease patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.*;94:91-95. <http://doi:10.1016/j.ijid.2020.03.017>