



# SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996  
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°  
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



## Scheda informativa

### Tocilizumab per uso endovenoso nel trattamento di pazienti gravi con COVID-19

A cura di:

Filippo Drago, Società Italiana di Farmacologia, Unità di crisi SIF su SARS-CoV-2  
Gianluca Trifirò, Società Italiana di Farmacologia, Sezione di Farmacologia

Clinica "Giampaolo Velo"

Aggiornamento del 24 Marzo 2020

GIORGIO RACAGNI  
*Presidente*

GIUSEPPE CIRINO  
*Presidente Eletto*

GIAMBATTISTA BONANNO  
NICOLETTA BRUNELLO  
ROMANO DANESI  
ANNAMARIA DE LUCA  
PATRIZIA HRELIA  
MARCO PISTIS  
*Consiglieri*

CARLA GHELARDINI  
*Segretario*

ALESSANDRO MUGELLI  
*Past President*

#### Descrizione del farmaco

Tocilizumab (RoActemra®) è un anticorpo monoclonale che blocca il recettore dell'interleuchina 6 (IL-6), citochina che svolge un ruolo chiave nell'attivazione dei processi infiammatori. Livelli elevati di IL-6 sono implicati nella patogenesi di vari disturbi infiammatori e autoimmuni (tra cui molte forme di malattie reumatiche) ed anche nella sindrome da rilascio di citochine (CRS) (da scheda tecnica del farmaco).

Tocilizumab è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide grave, l'artrite idiopatica giovanile sistemica, la poliartrite idiopatica giovanile e per il trattamento della CRS indotta dal recettore dell'antigene chimerico T-cell (CAR-T) negli adulti e pazienti pediatrici di età pari o superiore a 2 anni.

Il suo impiego, per uso off-label in forma di infusione endovenosa, nei pazienti complessi con infezione da SARS-CoV-2 si basa, per analogia al trattamento della sindrome da rilascio delle citochine associata a CAR-T, sull'evidenza che l'infezione da SARS-CoV-2 induca una risposta immunitaria dell'ospite eccessiva e aberrante, associata a una sindrome da distress respiratorio acuto e, nella maggior parte dei pazienti critici, a una "tempesta di citochine" (aumento dei livelli plasmatici e tissutali di varie citochine che producono danno a lungo termine e fibrosi del tessuto polmonare).

L'esperienza di alcuni ricercatori cinesi su 21 pazienti con polmonite da COVID-19 grave o critica trattati con tocilizumab 400 mg e.v. ha mostrato risultati positivi con riduzione della richiesta di ossigeno in 15/20 pazienti, risoluzione delle lesioni polmonari riportate dalla TC in 19/21 pazienti, normalizzazione della conta linfocitaria (10/19), riduzione dei livelli di PCR (16/19) e dimissione ospedaliera (19/21), con una durata media di ricovero ospedaliero pari a 13,5 giorni [Xiaoling Xu, et al, 2020].

#### Schema di trattamento nell'uso off-label in pazienti COVID-19

Per le informazioni su schema di trattamento deve essere fatto riferimento a quanto riportato nel protocollo della sperimentazione clinica in corso di tocilizumab in pazienti con COVID-19:

*Segreteria Organizzativa:*

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia  
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: [presidente@sif-farmacologia.it](mailto:presidente@sif-farmacologia.it) – [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it)

*Sede del Presidente:*

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia  
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: [giorgio.racagni@unimi.it](mailto:giorgio.racagni@unimi.it)

*Sede del Presidente Eletto:*

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia  
Tel. +39 081678442 – E-mail: [cirino@unina.it](mailto:cirino@unina.it)

*Sede del Segretario:*

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia  
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: [carla.ghelardini@unifi.it](mailto:carla.ghelardini@unifi.it)



# SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996  
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°  
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1127901/TOCIDVID-19\\_Protocol\\_v1.3\\_18Marzo2020.pdf/6843930d-9f31-185d-9812-29f02ebeb76](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1127901/TOCIDVID-19_Protocol_v1.3_18Marzo2020.pdf/6843930d-9f31-185d-9812-29f02ebeb76)

GIORGIO RACAGNI  
*Presidente*

GIUSEPPE CIRINO  
*Presidente Eletto*

GIAMBATTISTA BONANNO  
NICOLETTA BRUNELLO  
ROMANO DANESI  
ANNAMARIA DE LUCA  
PATRIZIA HRELIA  
MARCO PISTIS  
*Consiglieri*

CARLA GHELARDINI  
*Segretario*

ALESSANDRO MUGELLI  
*Past President*

- **Dosaggio dell'infusione di tocilizumab: 8 mg/kg (dosaggio massimo per infusione 800 mg).**
- Una seconda somministrazione (stessa dose) può essere somministrata dopo 12 h se la funzione respiratoria non si è ripristinata, a discrezione del medico.

## Criteri di selezione pazienti

### Criteri di inclusione

- Qualsiasi genere ed età.
- Diagnosi virologica di infezione da SARS-CoV-2 confermata da valori real-time di PCR
- Ricoverato in ospedale a causa della diagnosi clinica/strumentale di polmonite
- Saturazione di ossigeno a riposo in aria ambiente  $\leq 93\%$  oppure
- Intubato da meno di 24 h (solo per la fase 2) oppure
- Intubato da più di 24 ore (solo per la coorte osservazionale)

I pazienti già trattati con tocilizumab prima della registrazione sono eleggibili per la coorte osservazionale solo se è valido uno dei criteri relativi alla saturazione di ossigeno o al paziente intubato.

### Criteri di esclusione

- Ipersensibilità al tocilizumab o ai suoi eccipienti.
- Infezioni attive note o altre condizioni cliniche che controindicano tocilizumab e non possono essere trattate o risolte secondo il giudizio del medico.
- AST/ALT > 5 volte i livelli di normalità.
- Neutrofili < 500 /mmc.
- Piastrine < 50.000 cell/mmc.
- Diverticolite complicata o perforazione intestinale.
- Terapia immunosoppressiva o farmaci anti-rigetto.

*Segreteria Organizzativa:* Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia  
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: [presidente@sif-farmacologia.it](mailto:presidente@sif-farmacologia.it) – [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it)

*Sede del Presidente:* Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia  
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: [giorgio.racagni@unimi.it](mailto:giorgio.racagni@unimi.it)

*Sede del Presidente Eletto:* Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia  
Tel. +39 081678442 – E-mail: [cirino@unina.it](mailto:cirino@unina.it)

*Sede del Segretario:* Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia  
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: [carla.ghelardini@unifi.it](mailto:carla.ghelardini@unifi.it)



## Monitoraggio tossicità farmaco

*La terapia con Tocilizumab ed il relativo schema di trattamento possono essere responsabili delle seguenti reazioni avverse da gestire come di seguito sintetizzato:*

GIORGIO RACAGNI  
**Presidente**

GIUSEPPE CIRINO  
**Presidente Eletto**

GIAMBATTISTA BONANNO  
NICOLETTA BRUNELLO  
ROMANO DANESI  
ANNAMARIA DE LUCA  
PATRIZIA HRELIA  
MARCO PISTIS  
**Consiglieri**

CARLA GHELARDINI  
**Segretario**

ALESSANDRO MUGELLI  
**Past President**

System Organ Class	Reazione avversa/sintomi	Precauzioni e/o provvedimenti
Infezioni ed infestazioni	<b>Infezioni gravi (anche fatali)</b>  (ad esempio riattivazione del virus dell'epatite B)	- Screening per escludere un'infezione tubercolare (TB) latente. - Si raccomanda monitoraggio per rilevare tempestivamente infezioni gravi. - Interrompere la somministrazione del farmaco all'insorgere dell'infezione.
Disturbi del sistema immunitario	<b>Gravi reazioni di ipersensibilità</b>	Interrompere la somministrazione del farmaco.
Disordini epatici	<b>Epatopatia attiva e compromissione epatica</b>	- Analisi della funzione epatica, inclusa la determinazione della bilirubina. - Livelli di transaminasi (ALT o AST) al basale > 5 volte ULN*: il trattamento non è raccomandato. <i>*ULN=limite massimo istituzionale normale</i>
Patologie del sistema emolinfopoietico	<b>Anormalità ematologiche</b> (neutropenia e piastrinopenia)	Nei pazienti con una conta assoluta dei neutrofili (ANC) < $0,5 \times 10^9/L$ o una conta piastrinica < $50 \times 10^3/\mu L$ , interrompere il trattamento.

In Appendice sono riportati i farmaci potenzialmente interagenti con tocilizumab.

*Segreteria Organizzativa:*

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia  
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: [presidente@sif-farmacologia.it](mailto:presidente@sif-farmacologia.it) – [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it)

*Sede del Presidente:*

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia  
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: [giorgio.racagni@unimi.it](mailto:giorgio.racagni@unimi.it)

*Sede del Presidente Eletto:*

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia  
Tel. +39 081678442 – E-mail: [cirino@unina.it](mailto:cirino@unina.it)

*Sede del Segretario:*

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia  
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: [carla.ghelardini@unifi.it](mailto:carla.ghelardini@unifi.it)



# SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996  
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°  
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



## Approvvigionamento di Tocilizumab

L'impiego di Tocilizumab per il trattamento per via endovenosa di pazienti con grave danno polmonare causato da COVID-19 **deve essere effettuato ai sensi della normativa relativa all'impiego di farmaci per uso off-label nazionale (Legge 94/98 - c.d. Legge Di Bella).**

GIORGIO RACAGNI  
*Presidente*

GIUSEPPE CIRINO  
*Presidente Eletto*

GIAMBATTISTA BONANNO  
NICOLETTA BRUNELLO  
ROMANO DANESI  
ANNAMARIA DE LUCA  
PATRIZIA HRELIA  
MARCO PISTIS  
*Consiglieri*

CARLA GHELARDINI  
*Segretario*

ALESSANDRO MUGELLI  
*Past President*

E' possibile partecipare alla sperimentazione clinica in corso a livello nazionale registrando il proprio centro sulla piattaforma della Unità Sperimentazioni Cliniche dell'Istituto Nazionale Tumori di Napoli: <https://usc-intnapoli.net/servizi/tocovid-19/>

Aggiornamento del 23 Marzo 2020

A cura di: Filippo Drago ([f.drago@unict.it](mailto:f.drago@unict.it)) - Università di Catania  
Gianluca Trifirò ([trifirog@unime.it](mailto:trifirog@unime.it)) – Università di Messina

## Riferimenti bibliografici

Agenzia italiana del Farmaco (AIFA). Banca dati dei farmaci. Disponibile al link: <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/home>

Xiaoling Xu, Mingfeng Han, Tiantian Li et al. Trattamento efficace di gravi pazienti COVID-19 con Tocilizumab. China Xiv: 202003.00026v1

Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Multicenter study on the efficacy and tolerability of tocilizumab in the treatment of patients with COVID-19 pneumonia. Version nr. 1.3 - Mar 18, 2020. Disponibile al link: <https://www.aifa.gov.it/sperimentazioni-cliniche-covid-19>.

**Appendice. Potenziali interazioni farmacologiche di tocilizumab, stratificate per raccomandazione (tratto da <http://www.covid19-druginteractions.org/>)**

**Tabella 1. Farmaci a rischio di interazione che NON devono essere co-somministrati con tocilizumab.**

Classe di farmaci	Molecole
<i>Immunosoppressori</i>	Adalimumab
	Basiliximab
<i>Agenti ipolipemizzanti</i>	Evolocumab

*Segreteria Organizzativa:* Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia  
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: [presidente@sif-farmacologia.it](mailto:presidente@sif-farmacologia.it) – [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it)

*Sede del Presidente:* Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia  
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: [giorgio.racagni@unimi.it](mailto:giorgio.racagni@unimi.it)

*Sede del Presidente Eletto:* Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia  
Tel. +39 081678442 – E-mail: [cirino@unina.it](mailto:cirino@unina.it)

*Sede del Segretario:* Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia  
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: [carla.ghelardini@unifi.it](mailto:carla.ghelardini@unifi.it)

Sito Web: <https://www.sifweb.org/>



# SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996  
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°  
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



**Tabella 2. Farmaci con potenziale rischio di interazione con tocilizumab che richiedono stretto monitoraggio o aggiustamento di dosaggio o tempi di somministrazione.**

Classe di farmaci	Molecole
<i>Antibatterici</i>	Linezolid
<i>Antipsicotici/neurolettici</i>	Clozapina
<i>Immunosoppressori</i>	Azatioprina

GIORGIO RACAGNI  
*Presidente*

GIUSEPPE CIRINO  
*Presidente Eletto*

GIAMBATTISTA BONANNO  
NICOLETTA BRUNELLO  
ROMANO DANESI  
ANNAMARIA DE LUCA  
PATRIZIA HRELIA  
MARCO PISTIS  
*Consiglieri*

CARLA GHELARDINI  
*Segretario*

ALESSANDRO MUGELLI  
*Past President*

**Tabella 3. Farmaci con basso rischio di interazione con tocilizumab per cui aggiustamento di dosaggio o altre azioni non sono probabilmente necessari.**

Classe di farmaci	Molecole
<i>Anestetici e rilassanti muscolari</i>	Bupivacaina
	Etidocaina
	Ketamina
	Sufentanil
<i>Analgesici</i>	Alfentanil
	Buprenorfina
	Destropropossifene
	Fentanil
	Ossicodone
<i>Antiarritmici</i>	Amiodarone
	Chinidina
<i>Anticoagulanti/Antiaggreganti e fibrinolitici</i>	Acenocumarolo
	Apixaban
	Clopidogrel
	Fenprocumone
	Plasugrel
	Rivaroxaban
	Ticagrelor
	Warfarin
<i>Anticonvulsivanti</i>	Carbamazepina
	Fenobarbital
	Fenitoina
	Primidone
<i>Broncodilatatori</i>	Teofillina
<i>Immunosoppressori</i>	Ciclosporina
	Sirolimus
	Tacrolimus

*Segreteria Organizzativa:*

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia  
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: [presidente@sif-farmacologia.it](mailto:presidente@sif-farmacologia.it) – [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it)

*Sede del Presidente:*

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia  
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: [giorgio.racagni@unimi.it](mailto:giorgio.racagni@unimi.it)

*Sede del Presidente Eletto:*

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia  
Tel. +39 081678442 – E-mail: [cirino@unina.it](mailto:cirino@unina.it)

*Sede del Segretario:*

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia  
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: [carla.ghelardini@unifi.it](mailto:carla.ghelardini@unifi.it)