



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 – 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

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

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



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

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 – 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

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

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



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	Infezioni gravi (anche fatali) (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	Gravi reazioni di ipersensibilità	Interrompere la somministrazione del farmaco.
Disordini epatici	Epatopatia attiva e compromissione epatica	- 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	Anormalità ematologiche (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 – 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

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

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



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) - Università di Catania
Gianluca Trifirò (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 – 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

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

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

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

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 – 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

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

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