



# 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"  
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*

*Aggiornamento del 12 maggio 2020*

A cura di: Gianluca Trifirò, Filippo Drago  
Valentina Isgrò, Università di Messina, e Lucia Gozzo, Università di Catania

*Aggiornamento del 22 febbraio 2021*

A cura di: Gianluca Trifirò, Università di Verona, e Valentina Isgrò, Università di  
Messina

*Aggiornamento del 16 marzo 2021*

A cura di: Gianluca Trifirò, Valentina Isgrò, Silvia Arena (Università di Messina),  
Filippo Drago e Lucia Gozzo

## 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).

IL-6 rappresenta il target di una potenziale strategia terapeutica nel trattamento dei casi gravi e critici di pazienti affetti da *coronavirus disease 2019* (COVID-19). L'infezione da SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) induce 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). È stato ipotizzato che terapie che hanno come bersaglio le citochine coinvolte in questa aberrante risposta infiammatoria (tra cui appunto IL-6) possano avere un importante ruolo

*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



terapeutico nel ritardare o contrastare il danno polmonare nei pazienti con COVID-19 [1,2].

Tocilizumab è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide moderata-grave, l'artrite idiopatica giovanile sistemica, la poliartrite idiopatica giovanile e per il trattamento della Cytochine Release Syndrome (CRS) severa indotta dalla somministrazione di CAR-T (*chimeric antigen receptor T cell*) in adulti e pazienti pediatrici di età pari o superiore a 2 anni [3]. La comprovata esperienza dell'impiego a lungo termine in reumatologia ha messo in luce che tocilizumab è una terapia sicura e ben tollerata [4,5]. Inoltre, il 50-70% dei pazienti con CRS indotta da CAR-T risponde alla terapia con tocilizumab [6]. Il rationale del suo impiego, per uso off-label, come infusione endovenosa, nei pazienti con COVID-19 si basa sulla capacità di bloccare il recettore dell'IL-6 (IL-6R), impedendo così gli effetti dell'attivazione della cascata pro-infiammatoria.

## **Evidenze scientifiche sull'impiego di tocilizumab nel trattamento di pazienti affetti da COVID-19**

L'impiego del tocilizumab nei pazienti affetti da COVID-19 è stato valutato in studi osservazionali e trial clinici. Le principali evidenze attualmente disponibili sull'impiego del tocilizumab per trattare pazienti affetti da COVID-19 sono state riportate in alcune revisioni sistematiche con metanalisi, sintetizzate qui di seguito.

Una revisione sistematica con metanalisi di 7 studi osservazionali, che ha valutato l'efficacia del tocilizumab in 592 pazienti con una manifestazione grave di COVID-19, ha evidenziato che la mortalità per tutte le cause nel gruppo trattato con tocilizumab era del 16,3%, inferiore a quella del gruppo di controllo (24,1%), seppur non statisticamente significativa (RR = 0,62, IC 95% 0,31-1,22;  $I^2 = 68\%$ ) [7]. Inoltre, il rischio di ricovero in terapia intensiva è risultato simile tra i due gruppi trattati (35,1% vs. 15,8%; RR = 1,51, IC 95% 0,33-6,78;  $I^2 = 86\%$ ), come anche il ricorso alla ventilazione meccanica (32,4% vs. 28,6%; RR = 0,82, IC 95% 0,14-4,94;  $I^2 = 91\%$ ). Sulla base dei risultati della revisione, Lan e colleghi concludono che **tocilizumab non fornisce un beneficio aggiuntivo nei pazienti gravi con COVID-19.**

Risultati più incoraggianti sono stati invece riportati in un'altra revisione sistematica con metanalisi di 16 studi osservazionali che indagavano sull'efficacia del farmaco in pazienti gravi affetti dal virus [8]. Il tasso di mortalità è risultato inferiore nel gruppo trattato con tocilizumab rispetto al gruppo trattato con terapia standard (22,4% vs. 26,2%). Tuttavia, **quando gli steroidi venivano somministrati ai pazienti non trattati con tocilizumab non vi era più una differenza tra i due gruppi in termini di mortalità.**

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*

*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



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**

Per quanto riguarda i trial clinici, i risultati di uno studio clinico randomizzato (RCT-TCZ-COVID-19) riportavano che il trattamento precoce con solo il tocilizumab dei pazienti ospedalizzati e con condizioni cliniche severe da infezione da SARS-CoV-2 non forniva alcun vantaggio rispetto alla terapia standard da sola [9]. L'endpoint primario consisteva nel peggioramento clinico entro 14 giorni dalla randomizzazione, definito da uno dei seguenti eventi: l'ingresso in terapia intensiva con ventilazione meccanica invasiva, morte per tutte le cause o l'aggravamento clinico documentato da un rapporto PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> inferiore a 150 mmHg. **Lo studio non ha evidenziato differenze statisticamente significative in termini di peggioramento clinico entro 14 giorni dalla randomizzazione, tra il gruppo in trattamento con terapia standard e il gruppo trattato con tocilizumab (RR 1,05, IC 95% 0,59-1,86; p = 0,87).** Inoltre, la mortalità a 14 giorni e a 30 giorni era simile tra i due gruppi.

Gli studi COVACTA (*Safety and Efficacy of Tocilizumab in Patients With Severe COVID-19 Pneumonia*) e EMPACTA (*Evaluating Minority Patients with Actemra*) sono studi clinici di fase III sponsorizzati dai produttori del tocilizumab. Il primo, COVACTA, è uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, che ha valutato l'impiego di tocilizumab in pazienti ospedalizzati con polmonite grave associata a COVID-19. Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative nello stato clinico dei pazienti né una mortalità inferiore tra il gruppo trattato con tocilizumab e il gruppo trattato con placebo al giorno 28 (outcome primario) [10]. Cron e colleghi (Università dell'Alabama, USA) sollecitano comunque ad un'interpretazione cauta dei risultati di COVACTA, in considerazione degli ampi criteri di selezione dei pazienti arruolati e di altri fattori correlati al disegno di studio. Particolare attenzione è stata rivolta ad esempio alla tempistica di somministrazione di tocilizumab e quindi di successiva valutazione dell'effetto: poiché COVACTA ha valutato gli esiti dei pazienti in un giorno specifico, momento in cui pazienti diversi avranno avuto diversa durata e gravità di malattia nonché diversità nei trattamenti precedenti, lo studio potrebbe non aver rilevato differenze clinicamente significative tra i gruppi di pazienti [11]. I risultati dello studio di fase III EMPACTA hanno invece evidenziato che il trattamento con tocilizumab in aggiunta alle terapie standard in pazienti con polmonite da COVID-19 riduceva il rischio di ventilazione meccanica o decesso entro 28 giorni (endpoint primario), rispetto al gruppo trattato con placebo in aggiunta alle cure standard (HR 0,56, IC 95% 0,33-0,97; p= 0,04) [12].

I risultati di un altro trial clinico, randomizzato e controllato con placebo, in doppio cieco, sostengono la **mancata efficacia del tocilizumab nel prevenire la mortalità nei pazienti ospedalizzati per COVID-19 non intubati** [13]. In

**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



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*

particolare, i pazienti inclusi nel trial presentavano stati iper-infiammatori e almeno due dei seguenti sintomi: febbre > 38 °C, infiltrati polmonari o necessità di ossigeno supplementare per mantenere una saturazione di ossigeno > 92%. I pazienti sono stati randomizzati per ricevere una singola dose di tocilizumab, in aggiunta alle cure standard, o placebo. L'endpoint primario era l'intubazione o la morte. Il **tocilizumab è risultato inefficace nel prevenire l'intubazione o la morte rispetto al placebo** (HR= 0,83, IC95%, 0,38-1,81; p = 0,64) [13].

I dati preliminari degli studi randomizzati disponibili documentano dunque un marginale beneficio del tocilizumab sulla mortalità a 28-30 giorni nei pazienti con COVID-19. Tuttavia, il Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy (RECOVERY) COLLABORATIVE GROUP, in un ampio studio randomizzato, controllato e in aperto (**non ancora pubblicato in rivista scientifica e quindi non sottoposto a peer-review**), che ha arruolato pazienti ospedalizzati con COVID-19 nel Regno Unito, ha riportato che in pazienti con ipossia (livelli di O<sub>2</sub> <92% o con necessità di ossigenoterapia) e con evidente infiammazione sistemica (PCR ≥75 mg/l), **l'aggiunta di tocilizumab alla terapia standard riduceva il tasso di mortalità entro i 28 giorni** (endpoint primario) [14]. I pazienti eleggibili per la randomizzazione erano stati suddivisi in due bracci di trattamento: tocilizumab associato alla terapia standard (N=2022) e solo terapia standard (N=2094). Inoltre, l'82% dei pazienti randomizzati assumeva corticosteroidi sistemici. Dopo 28 giorni di trattamento, sono state registrate 596 morti (29%) nel gruppo trattato con tocilizumab e terapia standard vs 694 decessi (33%) nel gruppo di controllo (RR= 0,86, IC 95%, 0,77 a 0,96; p= 0.007) [14]. **È stato osservato un chiaro beneficio in termini di mortalità in coloro che hanno ricevuto anche corticosteroidi sistemici (desametasone)**. I pazienti trattati con tocilizumab hanno mostrato una maggiore probabilità di essere dimessi vivi dall'ospedale entro 28 giorni rispetto ai controlli (54% vs. 47%; RR 1,22; IC 95% 1,12-1,34; p<0.0001). In questo studio è stata anche condotta una metanalisi di 8 trial clinici randomizzati (incluso RECOVERY), che ha confrontato i tassi di mortalità in pazienti ospedalizzati per COVID-19 nei vari studi. In generale, la terapia con tocilizumab è stata associata ad una riduzione del 13% della mortalità a 28 giorni (RR di mortalità 0,87, IC 95% 0,99-0,96, p = 0,005) [14].

Un altro recente trial clinico REMAP-CAP (*Randomized, Embedded, Multifactorial Adaptive Platform Trial for Community-Acquired Pneumonia*) [15] ha arruolato pazienti adulti con COVID-19 entro 24 ore dall'ingresso nell'unità di terapia intensiva, randomizzandoli al trattamento con tocilizumab (8 mg /kg) (N=353), sarilumab (400 mg) (N=48) o terapia standard (controllo) (N=402). L'outcome primario era il numero di giorni senza supporto respiratorio e

*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



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**

cardiovascolare valutato al 21esimo giorno. Sia tocilizumab che sarilumab hanno soddisfatto i criteri di efficacia predefiniti dal disegno dello studio. In particolare, il numero mediano di giorni liberi dal supporto respiratorio e cardiovascolare era 10 (Q1-Q3: -1-16) nel gruppo tocilizumab, 11 (Q1-Q3: 0-16) nel gruppo sarilumab e 0 (Q1-Q3: -1-15) nel gruppo di controllo [15]. Un'analisi della sopravvivenza a 90 giorni ha inoltre registrato una **migliore sopravvivenza dei pazienti nei gruppi trattati con antagonisti di IL-6 (dato aggregato) rispetto al placebo**: HR 1,61 (IC 95%, 1,25-2,08) [15].

Attualmente sono in corso altri 25 trial clinici che stanno valutando l'impiego del tocilizumab in pazienti con COVID-19 (fonte [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) - aggiornamento al 08/03/2021).

In conclusione, i risultati di un ampio numero di studi sperimentali ed osservazionali su tocilizumab sono contrastanti a causa di differenze metodologiche e soprattutto dell'eterogeneità della tipologia di pazienti arruolati.

## Monitoraggio tossicità farmaco

I dati emersi dai trial clinici [10-15] non hanno evidenziato nuovi problemi di sicurezza associati all'utilizzo di Tocilizumab nei pazienti con COVID-19, al di là di quanto già noto. In particolare, l'utilizzo di questo farmaco in pazienti con COVID-19 in generale non è stato associato ad effetti avversi di grado severo, rispetto al gruppo trattato con placebo. Nello studio RECOVERY menzionato sopra sono stati riportati tre episodi di reazione avversa grave associati all'uso di tocilizumab: otite esterna, batteriemia da *Staphylococcus aureus* e ascesso polmonare [14].

*La terapia con tocilizumab ed il relativo schema di trattamento possono essere responsabili delle seguenti reazioni avverse [3] da gestire come sintetizzato in Tabella 2:*

**Tabella 1. Reazioni avverse associate a tocilizumab e relativa gestione della tossicità**

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.

*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



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**

		- 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.
Patologie del sistema emolinfopoietico	<b>Anormalità ematologiche</b> (neutropenia e piastrinopenia)	Nei pazienti con ANC < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /L o una conta piastrinica < 50 x 10 <sup>3</sup> /μL, interrompere il trattamento.

Abbreviazioni: ALT= alanina transaminasi; ANC= conta assoluta dei neutrofili; AST= aspartato transaminasi; ULN= limite massimo normale.

Il Risk Management Plan del tocilizumab riporta inoltre, come "rischi potenziali identificati" associati all'uso del farmaco, il rischio di eventi cardiovascolari/cerebrovascolari, tumori e patologie demielinizzanti [16].

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

**Tabella 2. Farmaci a rischio di interazione con tocilizumab**

	<b>Classe di farmaci</b>	<b>Molecole</b>
<b>Farmaci a rischio di interazione che NON devono essere co-somministrati con tocilizumab</b>	<i>Immunosoppressori</i>	Adalimumab
		Basiliximab
	<i>Agenti ipolipemizzanti</i>	Evolocumab
<b>Farmaci con potenziale rischio di interazione con tocilizumab che</b>	<i>Antibatterici</i>	Linezolid
	<i>Antipsicotici/neurolettici</i>	Clozapina
	<i>Antibatterici</i>	Linezolid

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



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**

<b>richiedono stretto monitoraggio o aggiustamento di dosaggio o tempi di somministrazione</b>		
<b>Farmaci con basso rischio di interazione con tocilizumab per cui aggiustamento di dosaggio o altre azioni non sono probabilmente necessari</b>	<i>Anestetici e rilassanti muscolari</i>	Bupivacaina
		Etidocaina
		Ketamina
		Sufentanil
	<i>Analgesici oppioidi</i>	Alfentanil
		Buprenorfina
		Destropropossifene
		Fentanil
		Ossicodone
	<i>Antiarritmici</i>	Amiodarone
		Chinidina
	<i>Anticoagulanti/Antiaggreganti e fibrinolitici</i>	Acenocumarolo
		Apixaban
		Clopidogrel
		Fenprocumone
		Plasugrel
		Rivaroxaban
		Ticagrelor
	<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)



## Riferimenti bibliografici

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**

1. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033–4
2. Crisafulli S, Isgrò V, La Corte L, et al. Potential Role of Anti-interleukin (IL)-6 Drugs in the Treatment of COVID-19: Rationale, Clinical Evidence and Risks. *BioDrugs*. 2020;34(4):415-422. doi:10.1007/s40259-020-00430-1
3. Agenzia italiana del Farmaco (AIFA). Banca dati dei farmaci. Disponibile al link: <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/home>
4. Schirmer M, Muratore F, Salvarani C. Tocilizumab for the treatment of giant cell arteritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018 May;14(5):339-349.
5. Manfredi A, Cassone G, Furini F, et al. Tocilizumab therapy in rheumatoid arthritis with interstitial lung disease: a multicenter retrospective study. *Intern Med J*. 2019.
6. Le RQ, Li L, Yuan W, et al. FDA Approval Summary: Tocilizumab for Treatment of Chimeric Antigen Receptor T Cell-Induced Severe or Life-Threatening Cytokine Release Syndrome. *Oncologist*. 2018; 23(8):943-947.
7. Lan SH, Lai CC, Huang HT, et al. Tocilizumab for severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(3):106103.
8. Boregowda U, Perisetti A, Nanjappa A, et al. Addition of Tocilizumab to the Standard of Care Reduces Mortality in Severe COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:586221.
9. Salvarani C, Dolci G, Massari M, et al. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2020;e206615.
10. Rosas IO, Bräu N, Waters M, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients With COVID-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021 Feb 25. doi: 10.1056/NEJMoa2028700.
11. Furlow B. COVACTA trial raises questions about tocilizumab's benefit in COVID-19. *Lancet Rheumatol*. 2020 Oct; 2(10): e592.
12. Salama C, Han J, Yau L et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. Published in *N Engl J Med*. January 7, 2021; 384(1):20-30.
13. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(24):2333-2344.
14. Horby PW et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomized, controlled, open-label, platform trial. Disponibile al link: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.11.21249258v1>

**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



15. The REMAP-CAP Investigators. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. N Eng J Med. 2021 Feb 25. DOI: 10.1056/NEJMoa2100433

16. European Medicine Agency website. Risk Management Plan di Tocilizumab. Disponibile al link: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/roactemra-epar-risk-management-plan-summary\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/roactemra-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf).

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**

*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@sigr.it](mailto:sif.farmacologia@sigr.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/>