



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 su SARILUMAB

A cura di: Annalisa Capuano, Unità di crisi SIF su SARSCoV- 2, Carmen Ferrajolo e Federica Fraenza, Università degli Studi della Campania “Luigi Vanvitelli”

7 aprile 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

Sarilumab è antagonista del recettore per l'interleuchina 6 (IL-6), prodotto dalla Sanofi-Aventis e autorizzato nei paesi dell'Unione Europea con il nome commerciale di **Kezara** per il trattamento, in combinazione con metotrexato (MTX) o in monoterapia quando MTX non è appropriato, dell'artrite reumatoide attiva da moderata a severa in pazienti adulti che non rispondono ai farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARDs) [1].

Caratteristiche farmacocinetiche

La farmacocinetica di sarilumab è stata valutata in uno studio clinico su 2.186 pazienti con artrite reumatoide trattati con dosi sottocutanee (SC) del farmaco da 150 mg (n=751) e da 200 mg (n=891) ogni 2 settimane. La biodisponibilità assoluta di sarilumab dopo iniezione SC è stata stimata essere dell'80% e il volume di distribuzione apparente allo stato stazionario era di 8,3L. Il pathway metabolico di sarilumab, invece, non è stato caratterizzato. L'eliminazione del farmaco avviene principalmente per via proteolitica, mentre, a concentrazioni più basse, l'eliminazione è target-mediata. Entrambi i pathway di eliminazione determinano un'emivita del farmaco allo stato stazionario di 21 giorni.

Meccanismo d'azione e caratteristiche farmacodinamiche

Sarilumab è un anticorpo monoclonale umano (sottotipo IgG1) che si lega specificamente ai recettori dell'IL-6 (IL-6R α) sia solubili che legati alla membrana, inibendo la segnalazione mediata dall'IL-6 che coinvolge la glicoproteina 130 (gp130), proteina ubiquitaria trasduttrice del segnale, e il trasduttore del segnale e attivatore della trascrizione 3 (STAT-3).

L'IL-6 è una citochina pleiotropica che stimola risposte cellulari diversificate quali proliferazione, differenziazione, sopravvivenza e apoptosi e che può attivare gli epatociti per rilasciare proteine di fase acuta, quali la proteina C-reattiva (PCR) e la proteina amiloide sierica A. Alti livelli di IL-6 si trovano nel liquido sinoviale dei pazienti che soffrono di artrite reumatoide e giocano un ruolo sia nell'infiammazione patologica che nella distruzione articolare che sono segni distintivi dell'AR. L'IL6 partecipa a svariati processi fisiologici quali la migrazione e l'attivazione dei linfociti T, dei linfociti B, dei monociti e degli

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



osteoclasti che portano all'infiammazione sistemica, all'infiammazione sinoviale e all'erosione ossea dei pazienti con AR.

L'attività di sarilumab nel ridurre l'infiammazione è associata ad alterazioni di laboratorio quali la diminuzione della PCR, della conta assoluta dei neutrofilii, del fibrinogeno e del siero amiloide A e l'aumento dell'emoglobina, dell'albumina sierica e dei lipidi.

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

Razionale d'uso del farmaco nel trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2

Le ultime evidenze scientifiche in merito all'epidemia SARS-CoV-2 suggeriscono che il pathway dell'IL-6 svolge un ruolo chiave nel guidare la risposta immunitaria infiammatoria, che si realizza a livello degli alveoli polmonari, osservata nei pazienti affetti dal nuovo COVID-19 e all'origine della sindrome da distress respiratorio acuto [2,3]. Tale risposta immunitaria e la conseguente "tempesta di citochine" producono un significativo danno al parenchima polmonare che riduce notevolmente la funzionalità respiratoria. **Si ipotizza, pertanto, che il legame specifico di sarilumab ai recettori dell'IL-6, sia solubile che di membrana, vada ad inibire il pathway dell'IL-6, contrastando l'eccessiva risposta infiammatoria scatenata dal nuovo coronavirus, con conseguente miglioramento delle complicanze polmonari potenzialmente letali.**

Dato il possibile ruolo di sarilumab nel contrastare l'eccessiva risposta infiammatoria scatenata a livello polmonare dal nuovo coronavirus, AIFA, su parere favorevole del comitato etico unico, ha autorizzato in Italia la sperimentazione clinica **Sarilumab COVID-19**, sponsorizzata da Sanofi-Aventis Recherche & Développement che vede coinvolti altri paesi (Spagna, Germania, Francia, Canada e Russia). Lo studio dal titolo completo "*Studio clinico adattativo di fase 2/3, randomizzato, in doppio cieco, placebo controllato per valutare efficacia e sicurezza di sarilumab in pazienti ospedalizzati con infezione grave o critica COVID-19*" prevede l'arruolamento immediato di 400 pazienti [4-5].

Schema di trattamento in pazienti COVID-19

Per le informazioni sullo schema di trattamento è necessario riferirsi a quanto riportato nel protocollo della sperimentazione clinica in corso approvata da AIFA [5], secondo il quale i pazienti che soddisfano i criteri di inclusione saranno randomizzati a ricevere i seguenti regimi posologici **al primo giorno** di trattamento:

Dosaggio:

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



- Sarilumab (IV) ad alto dosaggio (400 mg): due siringhe preriempite con dose singola di 200 mg in soluzione da 100 ml di sodio cloruro 0,9% in infusione;
- Sarilumab IV a basso dosaggio (200 mg): una siringa preriempita con dose singola di 200 mg in soluzione da 100 ml di sodio cloruro 0,9% in infusione;
- Placebo (IV): soluzione da 100 ml di sodio cloruro allo 0,9% in infusione.

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

Selezione dei pazienti

Saranno arruolati i pazienti che presentano tutti i seguenti *criteri di inclusione*:

- qualsiasi genere e con età ≥ 18 e capacità e disponibilità a rispettare le procedure relative allo studio;
- ospedalizzati (o con richiesta di ricovero ospedaliero dal PS) con polmonite confermata da radiografia al torace o TC e auscultazione;
- infezione da SARS-CoV-2 confermata da parametri ematici di PCR o altro campione entro 72 ore dalla randomizzazione;
- febbre (definita come $>36,6^{\circ}\text{C}$ ascellare; $>37,2^{\circ}\text{C}$ orale, o $>37,8^{\circ}\text{C}$ rettale o del timpano);
- **con almeno uno dei seguenti criteri al basale** (in base al numero di criteri che presentano allo screening, i pazienti verranno raggruppati per gravità della malattia):

pazienti gravi

- necessità di ossigenoterapia tramite cannula nasale, maschera facciale semplice o altri dispositivi simili;

pazienti critici (arruolabili solo per la fase 3)

- necessità di ossigeno terapia con maschere senza “rebreathing” o cannula nasale ad alto flusso oppure
- ventilazione assistita invasiva o non invasiva oppure
- richiesta di accesso alla terapia intensiva

pazienti con disfunzione multiorgano (arruolabili solo per la fase 3):

- uso di vasopressori, oppure
- ECMO, oppure
- Terapia renale sostitutiva.

Criteri di esclusione:

- Pazienti con bassa probabilità di sopravvivenza oltre 48 ore dallo screening iniziale;
- Valori 5 volte più elevati di ASL e ALT;
- Trattamento negli ultimi 30 giorni con anti-IL-6 o antagonisti dell’IL-6;
- Trattamento con agenti immunosoppressivi;

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



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

- Uso di corticosteroidi orali cronici per una condizione non correlata a COVID-19;
- Anamnesi di patologie sistemiche o localizzate autoimmuni o infiammatorie;
- Tuberculosis attiva (TB) nota, storia di TB non completamente trattata, TB extrapulmonare sospetta o nota, infezioni batteriche o fungine sistemiche sospette o conosciute.

I pazienti inclusi nello studio saranno randomizzati in 2 gruppi sperimentali e 1 gruppo placebo di confronto:

La fine del presente studio è stimata al 16 marzo 2021 [5].

Sono attualmente in corso altre due sperimentazioni, di seguito sintetizzate, volte a valutare l'efficacia e la sicurezza di tale farmaco in pazienti con polmonite associata a COVID-19.

CORIMUNO-SARI (ClinicalTrials.gov: NCT04324073) è un studio clinico controllato, randomizzato, open-label di fase 2/3 sponsorizzato dall'*Assistance Publique - Hôpitaux de Paris* e condotto in diversi centri ospedalieri francesi [6]. Tale studio è volto a determinare gli effetti terapeutici e la tolleranza di sarilumab in pazienti con polmonite moderata-grave indotta da COVID-19. Tra gli obiettivi primari è inclusa la stima della sopravvivenza a 14 giorni senza ventilazione (invasiva e non invasiva).

Criteri di inclusione:

- Pazienti con età ≥ 18 ;
- Pazienti inclusi nella coorte CORIMUNO-19;
- Pazienti appartenenti a uno dei seguenti 2 gruppi:
 - Gruppo 1: pazienti con polmonite moderata o grave che non richiedono ricovero in terapia intensiva. Sono definiti moderati tutti i casi con febbre e sintomi respiratori e che richiedono dai 3L/min ai 5L/min di ossigeno per mantenere una saturazione di ossigeno $> 97\%$.

Sono definiti gravi tutti i casi con distress respiratorio o saturazione di ossigeno a riposo $< 93\%$ o con $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg.

- Gruppo 2: pazienti con polmonite grave che richiedono ricovero in terapia intensiva, con insufficienza respiratoria e che mostrano, pertanto, necessità di ventilazione meccanica.

Criteri di esclusione:

- Pazienti non inclusi nella coorte CORIMUNO-19;
- Ipersensibilità a sarilumab;
- Gravidanza;

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



- Pazienti con infezioni batteriche in atto;
È stato stimato l'arruolamento di 180 pazienti i quali verranno randomizzati in 2 gruppi di trattamento. Sarilumab verrà somministrato alla dose di 400 mg in 1 ora di infusione a pazienti adulti consenzienti al trattamento. I pazienti che sceglieranno di non ricevere sarilumab riceveranno la terapia standard. Infine, i risultati dei pazienti trattati con sarilumab saranno confrontati con i risultati dei pazienti trattati con terapia standard o con altri modulatori immunitari. La fine dello studio è stimata al 26 marzo 2021 [6].

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

NCT04321993 (ClinicalTrials.gov) è uno studio clinico canadese sponsorizzato dalla Nova Scotia Health Authority, non randomizzato, open-label di fase 2 che ha l'obiettivo di valutare l'efficacia e la sicurezza di diversi trattamenti sperimentali (sarilumab, lopinavir/ritonavir, baricitinib e idrossiclorochina solfato) in aggiunta alla terapia standard in pazienti ospedalizzati con infezione COVID-19 moderata o grave [7].

Sono inclusi nel trial clinico i pazienti ospedalizzati con età ≥ 18 con malattia polmonare associata a COVID-19 da moderata a grave e confermata da opportuni esami di laboratorio e che presentano almeno una delle seguenti caratteristiche:

- Saturazione di ossigeno $\leq 94\%$;
 - Necessità di ventilazione meccanica o ossigeno supplementare;
 - Presenza di infiltrati radiografici evidenziati mediante tecniche di imaging.
- Saranno esclusi dal presente trial tutti i pazienti che:
- Partecipano ad altri trial clinici relativi a trattamenti sperimentali per COVID-19;
 - Sono stati trattati con altri agenti antivirali potenzialmente diretti contro il virus SARS-CoV-2 entro 24 ore dall'inizio del presente studio;
 - Mostrano valori 5 volte più elevati di ASL e ALT;
 - Mostrano una funzionalità renale o un sistema immunitario compromesso;
 - Sono in stato di gravidanza.

Tale studio prevede l'arruolamento di 1000 pazienti e 5 gruppi di trattamento. Il gruppo non interventistico riceverà cure standard, mentre i 4 gruppi sperimentali riceveranno i seguenti trattamenti:

1. Una sola somministrazione di sarilumab alla dose di 200 mg per via sottocutanea;
2. Baricitinib alla dose di 2 mg/die per 10 giorni;
3. 2 compresse di solfato di idrossiclorochina da 200 mg ogni 12 ore per 10 giorni;

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



4. Due compresse di opinavir/ritonavir da 200mg/50mg somministrate ogni 12 ore per 10 giorni.

La fine del presente studio è stimata a febbraio 2021. [7]

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

Monitoraggio della tossicità

Dati pre-clinici non rivelano alcun pericolo speciale in base agli studi di tossicità a dosi ripetute, valutazione del rischio di carcinogenicità e studi di tossicità sulla riproduzione e lo sviluppo. I dati relativi all'uso di sarilumab in donne in gravidanza, invece, non esistono o sono in numero limitato. Pertanto, **tale farmaco non deve essere usato durante la gravidanza, salvo nel caso in cui le condizioni cliniche della donna lo richiedano.**

Le reazioni avverse più frequentemente osservate negli studi clinici sono state **neutropenia, aumento di ALT, eritema nel sito di iniezione, infezioni (gravi) del tratto respiratorio superiore e del tratto urinario.**

Tabella riassuntiva delle principali reazioni avverse emerse da studi clinici pre-registrativi.

CLASSIFICAZIONE PER SISTEMI E ORGANI	REAZIONE AVVERSA	FREQUENZA
Infezioni ed infestazioni	Infezioni del tratto respiratorio superiore Infezione delle vie urinarie Nasofaringite Herpes orale	Comuni
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia	Molto comuni
	Trombocitopenia	Comuni
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipercolesterolemia Ipertrigliceridemia	Comuni
Disturbi epatobiliari	Transaminasi aumentate	Comuni
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Eritema nella sede dell'iniezione Prurito nella sede dell'iniezione	Comuni

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



Tabella riassuntiva delle avvertenze e precauzioni d'uso riportate nel RCP di Kevzara in accordo alle indicazioni autorizzate.

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

AVVERTENZE E PRECAUZIONI D'USO	
Infezioni severe	<ul style="list-style-type: none"> • NON somministrare in pazienti con infezione attiva, comprese le infezioni localizzate. • Valutare rischi e benefici prima di iniziare il trattamento in caso di: <ul style="list-style-type: none"> - Infezione cronica o ricorrente; - Anamnesi di infezioni gravi o opportunistiche; - Infezione da HIV; - Esposizione a tubercolosi. • INTERROMPERE il trattamento in caso di sviluppo un'infezione seria o opportunistica.
Perforazione gastrointestinale	<ul style="list-style-type: none"> • USO CON CAUTELA in pazienti con anamnesi di ulcerazione intestinale o diverticolite. • MONITORARE eventuale nuova insorgenza di dolore addominale persistente con febbre
Carcinogenesi	Effetto NON noto per sarilumab; ma sono stati segnalati casi di nuova insorgenza di tumore
Reazioni da ipersensibilità	<ul style="list-style-type: none"> • NON somministrare in pazienti con ipersensibilità nota a tale farmaco. • INTERROMPERE il trattamento in caso di comparsa di anafilassi o altre reazioni da ipersensibilità
Compromissione epatica	NON è RACCOMANDATO
Vaccinazioni	<ul style="list-style-type: none"> • EVITARE l'uso concomitante di vaccini vivi e vaccini vivi • Prima dell'avvio di sarilumab, SI RACCOMANDA che tutti i pazienti siano stati sottoposti a tutte le immunizzazioni previste dalle attuali linee guida per l'immunizzazione.
Rischio cardiovascolare	Valutare tutti i fattori di rischio cardiovascolare (ad es. ipertensione, iperlipidemia)
Parametri di laboratorio	
<u>Conta dei neutrofili</u>	NON è RACCOMANDATO per i pazienti con una conta dei neutrofili (ANC) < 2x10 ⁹ /L. - INTERROMPERE con ANC < 0,5 x 10 ⁹ /L - MONITORARE la ANC (da 4 a 8 settimane dall'inizio della terapia)
<u>Conta piastrinica</u>	NON è RACCOMANDATO per i pazienti con una conta

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



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

	piastrinica < 150 x 103/μL. INTERROMPERE con una conta piastrinica < 50 x 103/μL MONITORARE la conta piastrinica (da 4 a 8 settimane dall'inizio della terapia)
<u>Enzimi epatici</u>	NON è RACCOMANDATO in pazienti con transaminasi elevate (ALT o AST > 1,5 x ULN). INTERROMPERE in pazienti con ALT > 5 x ULN MONITORARE i livelli di ALT e AST (da 4 a 8 settimane dall'inizio della terapia)
<u>Anomalie dei lipidi</u>	MONITORAR i parametri lipidici circa 4-8 settimane dall'inizio del trattamento e in seguito a intervalli di circa 6 mesi

Potenziali interazioni

Vari studi *in vitro* e *in vivo*, inoltre, hanno dimostrato che le citochine e i relativi modulatori citochinici possono influenzare l'espressione e l'attività di specifici enzimi del citocromo P450 (CYP) (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, e CYP3A4) e hanno pertanto il potenziale di alterare la farmacocinetica dei medicinali somministrati contemporaneamente che sono substrati di tali enzimi. Livelli elevati di interleuchina 6 (IL-6), come si verificano nei pazienti con COVID-19, possono ridurre l'attività del CYP e quindi aumentare i livelli dei farmaci che tale enzima metabolizza. Il blocco della segnalazione dell'IL-6 da parte di antagonisti del recettore α dell'interleuchina 6 (IL-6R α) come sarilumab può invertire l'effetto inibitorio dell'IL-6 e ripristinare l'attività del CYP, portando a concentrazioni alterate dei medicinali. Al momento dell'avvio o dell'interruzione della terapia con sarilumab in pazienti trattati con prodotti medicinali che siano substrato del CYP, è necessario effettuare un **monitoraggio terapeutico dell'effetto o della concentrazione del farmaco e la dose individuale del prodotto medicinale deve essere regolata secondo necessità**. Pertanto, va usata cautela nei pazienti che iniziano il trattamento con sarilumab mentre è in corso la terapia con substrati del CYP3A4 (ad es. **contraccettivi orali o statine**), dato che sarilumab può invertire l'effetto inibitorio dell'IL-6 e ripristinare l'attività del CYP3A4, portando a una riduzione dell'esposizione e dell'attività del farmaco substrato del CYP3A4 (ad es. **mancata contraccizione o mancato effetto ipolipemizzante**). L'interazione di sarilumab con substrati di altri CYP (CYP2C9, CYP 2C19, CYP2D6) non è stata studiata.

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



Referenze

1. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kevzara-epar-product-information_it.pdf
2. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. 2020 Mar 16.
3. Wen Zhang, Yan Zhao, Fengchun Zhang, Qian Wang, Taisheng Li, Zhengyin Liu, Jinglan Wang, Yan Qin, Xuan Zhang, Xiaowei Yan, Xiaofeng Zeng, Shuyang Zhang, The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The experience of clinical immunologists from China, Clinical Immunology, Volume 214, 2020, 08393, ISSN 1521-6616.
4. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04315298>
5. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/Sobi.IMMUNO-101_documenti.zip/eb97ce7c-8b19-6b43-669b-dab32a01f6ab
6. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04324073>
7. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04321993>

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 – 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/>