



UNIVERSITÀ DI PISA

TOSSICOLOGIA E FARMACOVIGILANZA

VALENTINA CITI

Academic year 2018/19
Course FARMACIA
Code 034EE
Credits 9

Modules	Area	Type	Hours	Teacher(s)
TOSSICOLOGIA E FARMACOVIGILANZA	BIO/14	LEZIONI	63	VALENTINA CITI ALMA MARTELLI

Obiettivi di apprendimento

Conoscenze

Fornire le conoscenze che stanno alla base della tossicocinetica e della tossicodinamica, con particolare attenzione alla natura dei tossici e ai meccanismi di tossicità. Inoltre il corso prevede l'insegnamento di normative europee per la valutazione della tossicità a seguito dell'esposizione di sostanze esogene (tossici, farmaci, medical device e cosmetici), attraverso metodiche in vitro con valore traslazionale.

Modalità di verifica delle conoscenze

Il modulo di Farmacovigilanza prevede una prova scritta, mentre il modulo di Tossicologia prevede un esame orale.

Indicazioni metodologiche

Per sostenere il modulo di Tossicologia è necessario aver superato il modulo di Farmacovigilanza

Programma (contenuti dell'insegnamento)

1- Modulo di Farmacovigilanza - Alma Martelli - (3 CFU)

Introduzione alla farmacovigilanza: definizioni, collocazione all'interno delle fasi della sperimentazione di farmaci. Il caso Talidomide. Criteri per l'attribuzione di un nesso di causalità, principali algoritmi (Naranjo, Hutchinson, Jones). Classificazione delle reazioni avverse ai farmaci: tradizionale, DoTS, EIDOS. Concetti di gravità ed intensità.

Elementi di farmacoepidemiologia: definizioni, il caso Snow. Concetto e misurazione del rischio: rischio percentuale, rischio attribuibile, rischio relativo, relazioni tempo rischio. Misure di frequenza di malattia; concetti di: prevalenza, incidenza cumulativa, tasso d'incidenza, odds, odds ratio. Tipi di studi: descrittivi e analitici, concetto d'inferenza statistica. Tipologie di studio: case reports, case series, trasversali o di prevalenza, longitudinali o di coorte, caso-controllo.

Reti di farmacovigilanza, sistemi di farmacovigilanza nazionali ed internazionali, normativa italiana di riferimento. La scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa: cos'è e come si compila. Sistemi di classificazione, dizionario MedDRA. Rete Eudravigilance. Iter della segnalazione in Italia: figure professionali ed istituzionali coinvolte. Interazioni tra farmaci, classificazione in interazioni: chimico-fisiche, farmacocinetiche e farmacodinamiche. Politerapia e indice terapeutico.

La risposta immunitaria ad un farmaco e le reazioni cutanee. Reazioni avverse cutanee immunitarie (classificazione di Gell e Coombs) e non-immunitarie (eritemi, orticaria, angioedema, edema di Quincke, fotosensibilizzazioni, vasculiti, necrosi cutanee da anti-coagulanti, pustolosi esantematosa acuta generalizzata, sindrome DRESS, eruzione fissa da farmaci, sindrome di Stevens-Johnson e necrosi epidermica tossica. Reazioni del sistema nervoso centrale: neurologiche (neuronopatie, assenopatie, mielinopatie, alterazioni della neurotrasmissione), psichiatriche (alterazioni del controllo dell'impulso da agonisti dopaminergici, depressione e suicidio da rimobant). Reazioni cardiovascolari da farmaci: cenni di fisiologia cardiaca, aritmie da farmaci, allungamento del tratto QT e Torsade de Pointes, fibrosi valvolare da dopamino agonisti, edema periferico da Ca²⁺-antagonisti. Il caso Rofecoxib. Reazioni ematologiche da farmaci: pancitopenie, anemie, trombocitopenia, neutropenia, porpora trombotica trombocitopenica, sindrome emolitico-uremica, coagulazione intravasale disseminata. Reazioni epatiche da farmaci: classificazione e caratteristiche ematochimiche e cliniche. Colestasi, danno epatocellulare, ittero. Il caso Nimesulide. Epatopatie da paracetamolo. Profilo di tollerabilità di statine e fibrati: reazioni avverse di tipo muscolare (mialgia, miopatia, rhabdomiolisi, creatinichinasi e mioglobina). Il caso Cerivastatina. Profilo di tollerabilità dei FANS: gastrolesività e danno renale. Profilo di tollerabilità dei Bifosfonati: eventi avversi gastrointestinali e renali, osteonecrosi della mandibola, fibrillazione atriale. Eventi avversi post-immunizzazione: sorveglianza sui vaccini.

Pharmaceutical Care: dalla vigilanza alla prevenzione un feed-back virtuoso. Il nuovo ruolo del farmacista come figura professionale sanitaria di riferimento per la presa in carico, l'educazione sanitaria, la gestione e il counseling del paziente. L'aderenza terapeutica come obiettivo.

Ricadute positive sul paziente, sulla professione di farmacista e sul sistema sanitario nazionale.

2 - Modulo di Tossicologia - Valentina Citi - (6CFU)

Aspetti generali della tossicologia: classificazione delle aree della tossicologia, classi agenti chimici, classificazione effetti tossici, caratteristiche



UNIVERSITÀ DI PISA

esposizione, relazione dose-risposta, curve individuale, curva quantale. Caratterizzazione del rischio, ADI, NOAEL, modelli matematici per valutazione del rischio, meccanismi di tossicità, cessione del tossico, interazione con la molecola bersaglio, alterazione dell'ambiente biologico, danno cellulare, riparazioni errate. Assorbimento, trasporto attivo e passivo, apparato tegumentario, digerente, respiratorio; distribuzione, volume di distribuzione, barriera ematoencefalica, placentare, emato-testicolare, siti di deposito. Metabolismo, biotrasformazione xenobiotici, reazioni fase 1, reazioni fase 2, escrezione renale, escrezione biliare. Tossicità non-organo specifica, carcinogenesi, tossicità genetica, tossicologia dello sviluppo. Neurotossicità – meccanismi molecolari di neurotossicità, sostanze neurotossiche, farmaci e droghe abuso. Immunotossicologia- cenni sistema immunitario, effetti immuno tossici, valutazione immunosoppressione, valutazione ipersensibilità. Esempi. Ematotossicità- tossicità a carico dei globuli rossi, ipossia citotossica, sostanze ematotossiche. Epatotossicità – cenni anatomia, classificazione danno epatico, sostanze epatotossiche. Nefrotossicità – cenni fisiologia del rene, indicatori nefrotossicità, sostanze nefrotossiche. Tossicità polmonare – classificazione sostanze tossiche da inalazione. Effetti tossici inquinanti ambientali. Tossicità cardiovascolare – meccanismi generali di cardiotoxicità. Esempi. Meccanismi tossicità vascolare. Esempi. Tossicità cutanea – reazioni irritative, corrosive, ipersensibilità, fototossicità. Tossicità oculare – cenni fisiologia, bersagli e meccanismi d'azione. Insetticidi: organofosforici, carbammati, organoclorurati. Erbicidi, fungicidi, fumiganti. Valutazione tossicologica. Metalli pesanti. Arsenico, mercurio, piombo, cadmio, cromo. Trattamento intossicazione da metalli pesanti. Solventi: alogenati e alogenati, alcoli, glicoli, idrocarburi aromatici. Tossine naturali. Tossine batteriche, micotossine, tossine di origine vegetale, tossine di origine animale. Radiazioni. Tossicità da radiazioni. Alimenti– contaminanti, additivi alimentari, legislazione. Doping, classi di farmaci utilizzati: stimolanti, anabolizzanti, ormoni della crescita, EPO, diuretici, beta bloccanti. REACH: scopo, dati richiesti, read-across; test irritazione e corrosività, mutagenesi, tossicità acuta, tossicocinetica, dati tossicologici - good laboratory practice. Regolatorio tossicologia per medicinali ad uso umano: definizione prodotto medicinale, comitati, procedure autorizzazione al mercato, clinical trial. Legislazione prodotti cosmetici; aspetti generali; valutazione della sicurezza; prodotti cosmetici e test in vivo; tossicocinetica; dati tossicologici richiesti (irritazione, sensibilizzazione etc.); ingredienti cosmetici. Principi tossicologia in vitro, 3R, linee guida per test di tossicità in vitro. Citotossicità. Metodi impiegati (MTT, neutral red dye, ioduro di propidio); Genotossicità: bacterial reverse mutation test (TG471); Chromosome aberration test (TG 473); Mammalian cell gene mutation test (TG476 e TG490); in vitro mammalian cell micronucleous test (TG487). Approcci in silico. Estrapolazione dei risultati in vitro per predire la tossicità umana.

Bibliografia e materiale didattico

Casaretti & Doull's. Elementi di Tossicologia. Casa editrice Ambrosiana. Ed. 2013
Dhawan and Seok. In Vitro Toxicology. Academic Press 2018
Marrs and Woodward. Regulatory Toxicology in the European Union. Royal society of chemistry 2018
Galli, Corsini, Marinovich. Tossicologia Piccin 2016

Modalità d'esame

Farmacovigilanza - esame scritto
Tossicologia - esame orale

Ultimo aggiornamento 25/09/2018 10:52