
REZUMAT AL TEZEI DE DOCTORAT

Probleme recente de
siguranță ale acidului valproic
și fluorochinolonelor.
Evaluarea riscului și a
măsurilor de minimizare a
riscului.

Doctorand: **Mădălina HURUBĂ**

Conducător de doctorat: **Prof. Dr. Cristina Ionela MOGOȘAN**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINSUL TEZEI DE DOCTORAT

| | |
|--|-----------|
| INTRODUCERE..... | 1 |
| STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII..... | 3 |
| 1 Siguranța medicamentelor și monitorizarea post-marketing | 5 |
| 1.1 Farmacovigilența..... | 6 |
| 1.1.1 Sisteme de raportare spontană..... | 6 |
| 1.2 Farmacoepidemiologia..... | 7 |
| 1.3 Proceduri de evaluare post-autorizare..... | 8 |
| 1.3.1 Măsuri de minimizare a riscului..... | 8 |
| 1.3.2 Comunicarea riscului..... | 9 |
| 1.3.3 Evaluarea eficacității măsurilor de minimizare a riscului | 10 |
| 2 Profilul de siguranță al fluorochinolonelor | 13 |
| 2.1 Caracteristicile generale ale antibioticelor din clasa fluorochinolonelor | 13 |
| 2.2 Reacții adverse | 14 |
| 2.2.1 Reacții adverse la nivelul sistemului musculoscheletic..... | 14 |
| 2.2.2 Reacții adverse la nivelul sistemului nervos central și periferic | 15 |
| 2.2.3 Alte reacții adverse asociate fluorochinolonelor | 16 |
| 2.3 Procedura de reevaluare a (fluoro)chinolonelor antibacteriene | 17 |
| 3 Profilul de siguranță al acidului valproic | 19 |
| 3.1 Caracteristicile generale ale acidului valproic..... | 19 |
| 3.2 Reacțiile adverse ale acidului valproic..... | 19 |
| 3.2.1 Reacții adverse teratogene asociate acidului valproic | 20 |
| 3.3 Procedurile de reevaluare a medicamentelor care conțin acid valproic | 21 |
| CONTRIBUȚIA PERSONALĂ | 23 |
| 4 Scop și obiective..... | 25 |
| 5 Metodologie generală..... | 27 |
| 5.1 Studiul bazelor de date | 27 |
| 5.2 Studiul bazat pe chestionare | 28 |
| 6 Studiul 1. Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv asociate fluorochinolonelor..... | 29 |
| 6.1 Introducere | 29 |
| 6.2 Obiective | 29 |
| 6.3 Material și metodă..... | 30 |
| 6.3.1 Sursa datelor | 30 |
| 6.3.2 Selectarea datelor și analiza rapoartelor individuale | 30 |
| 6.3.3 Analiza datelor de disproporționalitate | 32 |
| 6.4 Rezultate..... | 32 |
| 6.5 Discuții | 40 |
| 6.6 Limitări..... | 43 |
| 6.7 Concluzii | 44 |
| 7 Studiul 2. Tulburări ale sistemului nervos periferic asociate fluorochinolonelor..... | 45 |
| 7.1 Introducere | 45 |
| 7.2 Obiective | 46 |
| 7.3 Material și metodă..... | 46 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 7.3.1 | Sursa datelor..... | 46 |
| 7.3.2 | Selectarea datelor și analiza rapoartelor individuale..... | 46 |
| 7.3.3 | Analiza datelor de disproporționalitate..... | 47 |
| 7.4 | Rezultate..... | 47 |
| 7.4.1 | Analiza de disproporționalitate..... | 47 |
| 7.4.2 | Caracteristici generale..... | 48 |
| 7.4.3 | Factori de risc potențiali..... | 50 |
| 7.5 | Discuții..... | 50 |
| 7.6 | Limitări..... | 53 |
| 7.7 | Concluzii..... | 54 |
| 8 | Studiul 3. Evaluarea conștientizării, a cunoștințelor și a conduitei din practică cu privire la siguranța fluorochinolonelor..... | 55 |
| 8.1 | Introducere..... | 55 |
| 8.2 | Obiective..... | 56 |
| 8.3 | Material și metodă..... | 56 |
| 8.3.1 | Sursa datelor..... | 56 |
| 8.4 | Rezultate..... | 57 |
| 8.4.1 | Nivelul de conștientizare a problemelor de siguranță..... | 58 |
| 8.4.2 | Nivelul de cunoștințe referitor la problemele de siguranță..... | 59 |
| 8.4.3 | Conduita în practica farmaceutică și clinică..... | 62 |
| 8.5 | Discuții..... | 62 |
| 8.6 | Limitări..... | 65 |
| 8.7 | Concluzii..... | 67 |
| 9 | Studiul 4. Evaluarea malformațiilor congenitale induse de acidul valproic în EudraVigilance. Evaluarea literaturii privind utilizarea în sarcină..... | 69 |
| 9.1 | Introducere..... | 69 |
| 9.2 | Obiective..... | 70 |
| 9.3 | Metodologie..... | 70 |
| 9.3.1 | Sursa datelor..... | 70 |
| 9.3.2 | Analiza datelor..... | 71 |
| 9.4 | Rezultate..... | 71 |
| 9.4.2 | Cercetarea literaturii de specialitate..... | 76 |
| 9.5 | Discuții..... | 87 |
| 9.6 | Limitări..... | 90 |
| 9.7 | Concluzii..... | 90 |
| 10 | Studiul 5. Evaluarea nivelului de informare asupra noilor restricții de utilizare a acidului valproic și a complianței la programul de prevenire a sarcinii. Chestionar adresat farmaciștilor..... | 91 |
| 10.1 | Introducere..... | 91 |
| 10.2 | Obiective..... | 93 |
| 10.3 | Metodologie..... | 93 |
| 10.3.1 | Sursa datelor..... | 93 |
| 10.4 | Rezultate..... | 95 |
| 10.4.1 | Date generale..... | 95 |
| 10.4.2 | Primirea materialelor educaționale și a comunicării directe către specialiștii din domeniul sănătății..... | 96 |
| 10.4.3 | Codul QR..... | 97 |

| | | |
|------------------------|--|------------|
| 10.4.4 | Complianța la programul de prevenire a sarcinii (PPS) | 98 |
| 10.4.5 | Consilierea pacientelor aflate sub tratament cu acid valproic | 98 |
| 10.4.6 | Eliberare fracționată | 100 |
| 10.5 | Discuții | 101 |
| 10.6 | Limitări | 106 |
| 10.7 | Concluzii | 107 |
| 11 | Concluzii generale..... | 109 |
| 12 | Originalitatea și contribuțiile inovative ale cercetării doctorale..... | 111 |
| REFERINȚE | | 113 |
| ANEXE..... | | 130 |
| | Anexa I. Chestionar adresat medicilor și farmaciștilor | 130 |
| | Anexa II. Chestionar adresat farmaciștilor | 139 |

Cuvinte cheie: Fluorochinolone; Acid valproic; Reacții adverse.

LISTA DE PUBLICAȚII

Articole publicate *in extenso* ca rezultat al cercetării doctorale

1. Huruba M, Farcas A, Leucuta DC, Bucsa C, Sipos M, Mogosan C. A VigiBase descriptive study of fluoroquinolone induced disabling and potentially permanent musculoskeletal and connective tissue disorders. *Sci Rep.* 2021 Jul 13;11(1):14375. doi: 10.1038/s41598-021-93763-y. *ISI Factor de impact 4.3 JCR2021. PubMed (studiu cuprins în capitolul 6).*
2. Huruba M, Farcas A, Leucuta DC, Bucsa C, Mogosan C. A VigiBase Descriptive Study of Fluoroquinolone-Associated Peripheral Nervous System Disorders. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022 Jan 26;15(2):143. doi: 10.3390/ph15020143. *ISI Factor de impact 4.6 JCR2022. PubMed (studiu cuprins în capitolul 7).*
3. Huruba M, Farcas A, Leucuta DC, Sipos M, Mogosan C. Survey of healthcare professionals to assess the awareness, knowledge and self-reported behavior regarding recent fluoroquinolones safety issues. *Med Pharm Rep.* 2021 Oct;94(4):498-506. doi: 10.15386/mpr-1979. *Epub 2021 Oct 30. BDI PubMed (studiu cuprins în capitolul 8).*
4. Huruba M, Farcas A, Leucuta DC, Mogosan C. Valproic Acid-Induced Congenital Disorders, an Analysis in EudraVigilance and a Literature Review of Valproic Acid Utilization During Pregnancy. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety.* 2025 DOI: 10.1002/pds.70134. *ISI Factor de impact 4.6 JCR2024 (studiu acceptat spre publicare, cuprins în capitolul 9).*

INTRODUCERE

Începând cu 1960, după tragedia talidomidei, au fost dezvoltate o serie de concepte precum reacții adverse (RA) și farmacovigilență (FV), cel din urmă fiind continuu îmbunătățit pe parcursul anilor.

Activitățile de FV includ monitorizarea efectelor adverse, raportarea și cercetarea lor în vederea identificării unei relații de cauzalitate între medicament și evenimentul advers observat. Farmacovigilența are așadar ca scop identificarea unei RA, definită ca “un efect nociv suspectat a fi cauzat de un medicament”.

Pe măsură ce domeniul FV-ei a evoluat, în baza raportării spontane, au fost dezvoltate baze de date complexe la nivel național (ex., FDA Adverse Event Reporting System [FAERS] sub egida Administrației Americane Pentru Alimente și Medicamente [FDA] din Statele Unite ale Americii [SUA]), regional (ex., EudraVigilance [EV]) sau global (ex., VigiBase, sub egida Organizației Mondiale a Sănătății [OMS]).

Atunci când există preocupări legate de siguranța sau balanța beneficiu-risc a unui medicament sau a unei clase de medicamente autorizate la nivel național, Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) (sau FDA, după caz) poate iniția o procedură de reevaluare în numele Uniunii Europene (EU), respectiv a SUA. Astfel de proceduri de reevaluare în temeiul art. 31 au fost inițiate pentru medicamentele din clasa chinolonelor (în 2016 în SUA și în 2017 în Europa) și pentru acidul valproic (utilizat în perioada sarcinii), în 2013 și 2017.

Prin prisma caracterului invalidant al RA asociate FQ-ilor, cu potențial permanent și a afectării unor sisteme importante (i.e., sistemul musculoscheletic, sistemul nervos periferic și central), respectiv prin prisma potențialului teratogen demonstrat al acidului valproic, profilul de siguranță al acestor două categorii de medicamente își păstrează actualitatea. Cercetarea de față își propune evaluarea acestor probleme de siguranță în literatură și în baze de date globale, incluzând studii observaționale realizate la nivel național, pe teritoriul României.

Prezenta cercetare doctorală a fost realizată în cadrul Universității de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, prin Proiectul de Cercetare Doctorală numărul 1529/32/18.01.2019 și cu sprijinul și îndrumarea Prof. Dr. Cristina Ionela Mogoșan.

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Procedurile de evaluare au ca scop identificarea unor măsuri de minimizare a riscului (MMR), de rutină sau adiționale. În urma evaluării profilului de siguranță a (fluoro)chinolonelor a fost restricționată utilizarea acestor medicamente, fiind rezervate pentru pacienții fără altă alternativă de tratament. Mai mult, cinoxacina, flumechina, acidul nalidixic și acidul pipemidic au fost retrase de pe piață.

În urma evaluării profilului de siguranță a acidului valproic, s-au emis recomandări precum: actualizarea avertizărilor referitoare la riscul asociat utilizării acidului valproic în sarcină, un nou program de prevenire a sarcinii (PPS), și contraindicația pentru femeile cu potențial fertil, în afara recomandărilor PPS.

Ghidul de bună practică de farmacovigilență (BPF-GVP) recomandă evaluarea eficacității MMR, ideal pre- și post- implementare, în decurs de 12-18 luni de la implementarea inițială a unui program de minimizare a riscurilor, pentru a permite posibilitatea unor măsuri corective, după caz.

CONTRIBUȚII PERSONALE

Studiul 1: Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv asociate fluorochinolonelor

Scop / Obiective: Caracterizarea RA musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv asociate fluorochinolonelor (FQ), în baza de date VigiBase®.

Material și metode: Au fost extrase din VigiBase® toate rapoartele care conțineau astfel de RA înregistrate până la data de 01 iulie 2019. A fost utilizată analiza statistică descriptivă și analiza datelor de disproporționalitate.

Rezultate: Analiza a inclus 5355 rapoarte, majoritatea pentru pacienți cu vârsta cuprinsă între 18 și 64 de ani (62,67%), sexul feminin fiind predominat (61,76%). Cel mai mare număr de raportări s-a înregistrat în 2017 (n, 679). Cele mai frecvente RA au fost artralgie (n, 2216, 16,34%), tendinită (n, 1498, 11,04%), durere la nivelul extremităților (n, 1353, 9,98%), durere la nivelul tendonului (n, 1035, 7,63%) și mialgie (n 973, 7,17%). Cel mai des raportate FQ au fost levofloxacină (n, 2781), ciprofloxacină (n, 2135), moxifloxacină (n, 287), ofloxacină (n, 176), și norfloxacină (n, 56), 97% din totalul rapoartelor. Au fost identificate asocieri pozitive pentru toate FQ asociate cu fiecare RA evaluată în această analiză prin prisma analizei de disproporționalitate.

Concluzii: Rezultatele sunt în conformitate cu preocupările de siguranță legate de afectarea musculoscheletică cercetate de autoritățile de reglementare, și susținute de analiza datelor de disproporționalitate.

Studiu 2. Tulburări ale sistemului nervos periferic asociate fluorochinolonelor

Scop / Obiective: Caracterizarea RA la nivelul sistemului nervos periferic, identificate în baza de date VigiBase®.

Material și metode: Au fost extrase din VigiBase® toate rapoartele care conțineau astfel de RA parte din SMQ Neuropatie periferică, până în data de 1 iulie 2019. A fost folosită analiza statistică descriptivă precum și analiza datelor de disproporționalitate.

Rezultate: Analiza a inclus 4374 de rapoarte individuale unice, incluzând 6331 asocieri pozitive FQ-RA cu ≥ 3 FQ, conform analizei de disproporționalitate. Sexul feminin a fost predominant, indiferent de categoria de vârstă, adulții fiind cel mai des implicați în apariția RA. Un vârf al numărului de rapoarte a fost identificat în 2016; 3531 au fost rapoarte ale RA grave; 998 (22,8%) ale RA ce au dus la dizabilitate/incapacitate, 579 (13,2%) ale RA care au cauzat sau prelungit spitalizarea pacientului; 105 (2,4%) ale RA care au pus în pericol viața pacientului, 25 (0,6%) ale RA fatale.

Concluzii: Rezultatele consolidează datele din literatură legate de neuropatia periferică asociată FQ-lor. A fost observată o tendință crescută de manifestare la sexul feminin și la populația adultă.

Studiul 3. Evaluarea conștientizării, a cunoștințelor, și a conduitei din practică cu privire la siguranța fluorochinolonele

Scop / Obiective: Evaluarea gradului de conștientizare și cunoaștere a medicilor și farmaciștilor cu privire la problemele recente de siguranță ale FQ-lor, comunicate la nivel național, în România, precum și a comportamentului lor în practica din farmacie și clinică.

Material și metode: Chestionar transversal, distribuit online, către medici și farmaciști, timp de o lună. Rezultatele au fost analizate descriptiv.

Rezultate: Analiza a inclus 127 de răspunsuri: 6 (4,7%) medici, și 121 (95,3%) farmaciști. Categoria de vârstă predominantă a fost 31-40 ani (52 participanți, 40,9%), majoritatea femei (117, 92,1%); 28,1% au obținut un scor de corectitudine $>80\%$ pentru 9/32 de afirmații care vizau nivelul de cunoștințe. În general, participanții care au citit integral comunicarea au avut scoruri mai bune. Majoritatea au apreciat impactul comunicării ca fiind crescut (i.e., nivelul 4 pe scala evaluării, 38 [29,9%]) participanți, și foarte crescută (i.e., nivelul 5, 25 [19,7%]);

Concluzii: În general, participanții știau de preocupările legate de siguranța FQ-lor. Nivelul de cunoștințe în rândul specialiștilor a fost relativ satisfăcător în ceea ce privește aspectele cheie legate de siguranța FQ-lor.

Studiul 4. Evaluarea malformațiilor congenitale induse de acidul valproic în EudraVigilance. Evaluarea literaturii privind utilizarea în sarcină.

Scop / Obiective: Evaluarea nivelului de raportare a bolilor congenitale induse de acidul valproic în EudraVigilance (EV), înainte și după recomandările MMR (emise în 2018). Analiza literaturii (PubMed; Registrul EU PAS) pentru a capta datele privind expunerea la sarcină la acid valproic.

Material și metode: Am identificat în EV RA parte din grupul malformațiilor cardiace, congenitale, și a defectelor de tub neural induse de acidul valproic (01 ianuarie 2013 - 16 iunie 2023). A fost utilizată analiza descriptivă pentru evaluarea rapoartelor. Analiza a fost competată de o evaluare a literaturii pentru identificarea expunerii la valproat în timpul sarcinii.

Rezultate: 2021 de rapoarte incluzând 3210 afecțiuni congenitale asociate acidului valproic: 1962 malformații congenitale, 634 defecte de tub neural și 614 malformații cardiace. Majoritatea erau pentru pacienți cu vârste cuprinse între 0 și o lună (n, 387), și mai mult de jumătate pentru pacienți de sex masculin (n, 833). Per total, am observat o ușoară scădere a numărului de rapoarte pe parcursul anilor. Trei (3)/24 (12, 5%) dintre studiile identificate în urma cercetării literaturii au raportat că ~50% dintre sarcinile incluse în analiză au fost expuse la acid valproic.

Concluzii: Analiza prezintă semnaleză faptul că utilizarea acidului valproic în timpul sarcinii este încă o problemă de interes actual, în ciuda măsurilor de gestionare a riscului în vigoare.

Studiul 5. Evaluare a nivelului de informare asupra noilor restricții de utilizare a acidului valproic și a complianței la programul de prevenire a sarcinii. Chestionar adresat farmaciștilor.

Scop / Obiective: Evaluarea nivelului de informare a farmaciștilor cu privire la problemele de siguranță ale acidului valproic, în România.

Material și metode: Chestionar transversal, distribuit online, timp de aproximativ două luni.

Rezultate: Analiza a inclus 267 de răspunsuri valide. Categoria de vârstă predominantă a fost 31-40 de ani (90 participanți, 33,7%), majoritatea femeii (249, 93,3%); 145, 54,3% participanți au eliberat produse acid valproic cel puțin o dată pe parcursul a 12 luni înainte de studiu. Doar 105 (39,3%) au primit informații referitoare la PPS, majoritatea găsindu-le foarte utile (47/74 participanți, 63,5%), cu precădere ghidul profesioniștilor (50/74, 67,6%). Doar 26/111, 23,4% obișnuiau să ofere cardul pacientei la fiecare eliberare; 56/145 (38,6%) ofereau consiliere cu privire la riscul teratogen asociat și 47/145 (32,4%) insistau asupra importanței contracepției eficiente la fiecare eliberare.

Concluzii: Mai puțin de jumătate dintre participanți au primit informații legate de PPS. Rezultatele indică necesitatea unor cercetări suplimentare pentru a identifica motivele pentru care anumite măsuri ale PPS nu sunt suficient de cunoscute și respectate, în vederea îmbunătățirii eficienței acestora.

CONCLUZII GENERALE

Pe baza rezultatelor obținute în studiile desfășurate în cadrul acestei cercetări doctorale se pot formula următoarele concluzii:

1. Comunicarea riscului este esențială pentru susținerea intervențiilor de minimizare a riscurilor, promovând utilizarea rațională și sigură a medicamentelor, prevenirea RA, minimizarea riscurilor și contribuția la protecția sănătății pacienților și a sănătății publice.
2. Cunoașterea informațiilor necesare despre un medicament reprezintă așadar primul pas în prevenirea efectelor adverse. La momentul inițierii proiectului de cercetare doctorală, erau în desfășurare două proceduri de reevaluare a profilului de siguranță, pentru fluorochinolone și acidul valproic. Problemele de siguranță care au stat la baza primei proceduri erau RA invalidante cu afectare musculoscheletică, a simțurilor (văz, auz, etc.), neuropsihiatrică, cutanată, nervoasă periferică și cardiovasculară la FQ. Cealaltă procedură viza utilizarea acidului valproic în timpul sarcinii.
3. În primul studiu s-au caracterizat RA musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv asociate FQ-lor din baza de date VigiBase® și s-a dovedit a fi în conformitate cu preocupările de siguranță legate de afectarea musculoscheletică cercetată de autoritățile de reglementare. Asocierile FQ-RA au fost susținute de analiza datelor de disproporționalitate; cel mai des raportate RA au fost artralgia, tendinita, durere la nivelul extremităților, durerea la nivelul tendonului, mialgia, iar cel mai des asociate FQ au fost levofloxacină, ciprofloxacină, moxifloxacină, ofloxacină și norfloxacină. În plus, cercetarea unei baze de date atât de amplă completează evaluarea realizată de EMA.
4. În mod similar, în studiul 2, caracterizarea RA la nivelul sistemului nervos periferic asociate FQ-lor în aceeași bază de date consolidează datele din literatură legate de neuropatia periferică asociată acestei clase. A fost observată o tendință crescută de manifestare la sexul feminin și la populația adultă, cea mai mare incidență a tulburărilor senzoriale periferice aparând în primele zile de tratament sau după câteva luni.
5. Studiul 3 s-a bazat pe chestionare diseminate specialiștilor din domeniul sănătății referitor la problemele de siguranță ale FQ-lor (i.e., studiul 3) și a

reflecat faptul că în general, participanții știau de preocupările legate de siguranța acestei clase. Nivelul de cunoștințe în rândul specialiștilor a fost relativ satisfăcător în ceea ce privește aspectele cheie legate de siguranța lor. În plus, a fost observat un impact notabil asupra conduitei din practică, mai ales în ceea ce privește consilierea pacientului și diseminarea informațiilor către colegi. Rezultatele acestui studiu au indicat o comunicare rezonabil de eficientă a mesajelor cheie incluse în comunicarea directă către specialiștii din domeniul sănătății.

6. În studiul 4, evaluarea nivelului de raportare a bolilor congenitale induse de acidul valproic în EV, pre-/post-implementarea recomandărilor (emise în 2018) alături de cercetarea literaturii au semnalat faptul că utilizarea acidului valproic în timpul sarcinii este încă o problemă de interes actual, în ciuda măsurilor de gestionare a riscului în vigoare. Incidența malformațiilor congenitale asociate indică faptul că acidul valproic continuă să fie utilizat în perioada sarcinii, deși acest aspect este o contraindicație absolută.
7. Conform rezultatelor studiului 5 bazat pe chestionare diseminate farmaciștilor referitor la problemele de siguranță ale acidului valproic, (mai puțin de jumătate (39%) dintre participanți au primit informații legate de PPS. În general, cardul pacientei a fost cel mai puțin apreciat și utilizat material educațional. Per total, rezultatele acestui studiu indică necesitatea unor cercetări suplimentare pentru a identifica motivele pentru care anumite măsuri ale PPS nu sunt suficient de cunoscute și respectate, în vederea îmbunătățirii eficienței acestora.
8. Studiile efectuate au evidențiat într-un mod consolidat problemele de siguranță ale celor două categorii de medicamente, fluorochinolonele și acidul valproic, aducând dovezi referitoare la necesitatea cunoașterii acestora și implementării unor măsuri care să scadă riscurile și să confere o calitate a vieții superioară pacienților.

ORIGINALITATEA ȘI CONTRIBUȚIILE INOVATIVE ALE CERCETĂRII DOCTORALE

Studiile realizate în cadrul acestei cercetări doctorale au abordat probleme de siguranță pentru două clase de compuși larg utilizați în practică, cu impact notabil asupra populației. Aceste probleme de siguranță își păstrează actualitatea în domeniul FV-ei, necesitând noi abordări.

Particularitatea problemelor de siguranță asociate FQ-lor rezidă în caracterul potențial invalidant și de lungă durată a RA. Mai mult, ele pot apărea la o perioadă îndelungată post-tratament. Riscul teratogen asociat expunerii la acid valproic *in utero*, pe lângă caracterul tragic, păstrează și implicații etice. Prin urmare, cercetarea participă

la conturarea profilului de siguranță al acestor compuși în contextul existenței unor atenționări legate de siguranța FQ-lor și acidului valproic, prin analiza datelor din două baze de date complexe. În cadrul acestor studii, caracterizarea rapoartelor individuale ale RA în Vigibase® s-a bazat pe date raportate din 1967 până în 2019, fiind primele evaluări ale acestor tipuri de RA pe baza acestor surse de date. Mai mult, cercetarea unei baze de date globale, precum VigiBase®, adaugă valoare evaluărilor realizate de EMA la nivel european, completând concluziile enunțate în raportul de evaluare al profilului de siguranță al acestei clase.

Studiile efectuate folosind chestionarea au arătat pentru prima dată care sunt cunoștințele, atitudinea și comportamentul profesioniștilor din domeniul sănătății din România față de aceste măsuri și cum ar putea fi îmbunătățită aplicarea lor. Astfel de studii ne ajută să identificăm dacă atenționările formulate au fost corelate cu cunoștințe, atitudine și comportament pozitiv din partea profesioniștilor din domeniul sănătății care să ducă la scăderea numărului de RA raportate. Aceste probleme de siguranță impun măsuri de minimizare a riscului în implementarea cărora profesioniștii din sănătate joacă un rol important. Intervențiile de gestionare a riscului pot avea eficiențe diferite în funcție de contextul regional, așadar evaluarea lor la nivel național, și raportarea acestor cercetări la studii similare conduse în Europa este deosebit de importantă. În acest mod se poate realiza poziționarea României față de un etalon de eficacitate, conducând în cele din urmă la îmbunătățirea programului de gestionare a riscurilor.

PHD THESIS SUMMARY

Recent safety issues of valproic acid and fluoroquinolones. Risk assessment and risk minimization measures evaluation.

Doctorand: **Mădălina HURUBĂ**

Conducător de doctorat: **Prof. Dr. Cristina Ionela MOGOȘAN**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

TABLE OF CONTENTS

| | | |
|----------|--|-----------|
| | INTRODUCTION..... | 1 |
| | STATE OF THE ART..... | 3 |
| 1 | Drug safety and post-marketing surveillance..... | 5 |
| 1.1 | Pharmacovigilance..... | 6 |
| 1.1.1 | Spontaneous reporting systems..... | 6 |
| 1.2 | Pharmacoepidemiology..... | 7 |
| 1.3 | Post-authorization evaluation procedures..... | 8 |
| 1.3.1 | Risk minimization measures..... | 8 |
| 1.3.2 | Risk communication..... | 9 |
| 1.3.3 | Evaluation of risk minimization measure effectiveness..... | 10 |
| 2 | Safety profile of fluoroquinolones..... | 13 |
| 2.1 | General characteristics of fluoroquinolone antibiotics..... | 13 |
| 2.2 | Adverse reactions..... | 14 |
| 2.2.1 | Adverse reactions in the musculoskeletal system..... | 14 |
| 2.2.2 | Adverse reactions in the central and peripheral nervous systems..... | 15 |
| 2.2.3 | Other adverse reactions associated with fluoroquinolones..... | 16 |
| 2.3 | Reevaluation procedure for (fluoro)quinolone antibacterials..... | 17 |
| 3 | Safety profile of valproic acid..... | 19 |
| 3.1 | General characteristics of valproic acid..... | 19 |
| 3.2 | Adverse reactions of valproic acid..... | 19 |
| 3.2.1 | Teratogenic adverse reactions associated with valproic acid..... | 20 |
| 3.3 | Reevaluation procedures for drugs containing valproic acid | 21 |
| | PERSONAL CONTRIBUTION..... | 23 |
| 4 | Aim and objectives..... | 25 |
| 5 | General methodology..... | 27 |
| 5.1 | Database study..... | 27 |
| 5.2 | Questionnaire-based study..... | 28 |
| 6 | Study 1. Musculoskeletal and connective tissue disorders associated with fluoroquinolones. | 29 |
| 6.1 | Introduction..... | 29 |
| 6.2 | Objectives..... | 29 |
| 6.3 | Materials and methods..... | 30 |
| 6.3.1 | Data source..... | 30 |
| 6.3.2 | Data selection and individual report analysis..... | 30 |
| 6.3.3 | Disproportionality data analysis..... | 32 |
| 6.4 | Results..... | 32 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 6.5 | Discussion..... | 40 |
| 6.6 | Limitations..... | 43 |
| 6.7 | Conclusions | 44 |
| 7 | Study 2. Peripheral nervous system disorders associated with fluoroquinolones..... | 45 |
| 7.1 | Introduction..... | 45 |
| 7.2 | Objectives..... | 46 |
| 7.3 | Materials and methods..... | 46 |
| 7.3.1 | Data source..... | 46 |
| 7.3.2 | Data selection and individual report analysis..... | 46 |
| 7.3.3 | Disproportionality data analysis..... | 47 |
| 7.4 | Results..... | 47 |
| 7.4.1 | Disproportionality analysis..... | 47 |
| 7.4.2 | General characteristics..... | 48 |
| 7.4.3 | Potential risk factors..... | 50 |
| 7.5 | Discussion..... | 50 |
| 7.6 | Limitations..... | 53 |
| 7.7 | Conclusions..... | 54 |
| 8 | Study 3. Awareness, knowledge, and practice behavior regarding fluoroquinolone safety..... | 55 |
| 8.1 | Introduction..... | 55 |
| 8.2 | Objectives..... | 56 |
| 8.3 | Materials and methods..... | 56 |
| 8.3.1 | Data source..... | 56 |
| 8.4 | Results..... | 57 |
| 8.4.1 | Awareness of safety issues..... | 58 |
| 8.4.2 | Knowledge of safety issues..... | 59 |
| 8.4.3 | Practice behavior in pharmacy and clinical settings..... | 62 |
| 8.5 | Discussion..... | 62 |
| 8.6 | Limitations..... | 65 |
| 8.7 | Conclusions..... | 67 |
| 9 | Study 4. Evaluation of congenital malformations induced by valproic acid in EudraVigilance. Literature review regarding use during pregnancy..... | 69 |
| 9.1 | Introduction..... | 69 |
| 9.2 | Objectives..... | 70 |
| 9.3 | Methodology..... | 70 |
| 9.3.1 | Data source..... | 70 |

| | | |
|-----------|---|------------|
| 9.3.2 | Data analysis..... | 71 |
| 9.4 | Results..... | 71 |
| 9.4.2 | Literature review..... | 76 |
| 9.5 | Discussion..... | 87 |
| 9.6 | Limitations..... | 90 |
| 9.7 | Conclusions..... | 90 |
| 10 | Study 5. Evaluation of awareness of new restrictions on valproic acid use and compliance with the pregnancy prevention program. Questionnaire for pharmacists..... | 91 |
| 10.1 | Introduction..... | 91 |
| 10.2 | Objectives..... | 93 |
| 10.3 | Methodology..... | 93 |
| 10.3.1 | Data source..... | 93 |
| 10.4 | Results..... | 95 |
| 10.4.1 | General data..... | 95 |
| 10.4.2 | Receipt of educational materials and direct communication to healthcare professionals..... | 96 |
| 10.4.3 | QR code..... | 97 |
| 10.4.4 | Compliance with the pregnancy prevention program (PPP) | 98 |
| 10.4.5 | Counseling of patients undergoing valproic acid treatment..... | 98 |
| 10.4.6. | Fractional dispensing..... | 100 |
| 10.5 | Discussion..... | 101 |
| 10.6 | Limitations..... | 106 |
| 10.7 | Conclusions..... | 107 |
| 11 | GENERAL CONCLUSIONS..... | 109 |
| 12 | ORIGINALITY AND INNOVATIVE CONTRIBUTIONS OF THE DOCTORAL RESEARCH..... | 111 |

Key words: Fluoroquinolone; Valproic acid; Adverse drug reactions

PUBLICATIONS

Full-text articles published as a result of doctoral research

1. Huruba M, Farcas A, Leucuta DC, Bucsa C, Sipos M, Mogosan C. A VigiBase descriptive study of fluoroquinolone induced disabling and potentially permanent musculoskeletal and connective tissue disorders. *Sci Rep.* 2021 Jul 13;11(1):14375. doi: 10.1038/s41598-021-93763-y. *ISI Factor de impact 4.3 JCR2021. PubMed (studiu cuprins în capitolul 6).*

2. Huruba M, Farcas A, Leucuta DC, Bucsa C, Mogosan C. A VigiBase Descriptive Study of Fluoroquinolone-Associated Peripheral Nervous System Disorders. *Pharmaceuticals* (Basel). 2022 Jan 26;15(2):143. doi: 10.3390/ph15020143. *ISI Factor de impact 4.6 JCR2022. PubMed (studiu cuprins în capitolul 7).*
3. Huruba M, Farcas A, Leucuta DC, Sipos M, Mogosan C. Survey of healthcare professionals to assess the awareness, knowledge and self-reported behavior regarding recent fluoroquinolones safety issues. *Med Pharm Rep.* 2021 Oct;94(4):498-506. doi: 10.15386/mpr-1979. Epub 2021 Oct 30. *BDI PubMed (studiu cuprins în capitolul 8).*
4. Huruba M, Farcas A, Leucuta DC, Mogosan C. Valproic Acid-Induced Congenital Disorders, an Analysis in EudraVigilance and a Literature Review of Valproic Acid Utilization During Pregnancy. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety.* 2025 DOI: 10.1002/pds.70134. *ISI Factor de impact 4.6 JCR2024 (studiu acceptat spre publicare, cuprins în capitolul 9).*

INTRODUCTION

Following the thalidomide tragedy (1960), a series of concepts such as adverse drug reactions (ADRs) and pharmacovigilance (PV) were developed, the latter being continuously improved over the years.

Pharmacovigilance activities include adverse events monitoring, reporting, and research to identify a causal relationship between the drug and the observed adverse event. Therefore, PV aims to identify an ADR, defined as “a harmful effect suspected to be caused by a drug.”

As the field of PV evolved, complex databases for spontaneous reporting were developed at a national level (e.g., FDA Adverse Event Reporting System [FAERS] under the United States Food and Drug Administration [FDA]), regional level (e.g., EudraVigilance [EV]), or global level (e.g., VigiBase, under the World Health Organization [WHO]).

Whenever concerns about the safety or benefit-risk balance of a drug or a class of drugs are identified, the European Medicines Agency (EMA) (or FDA, as appropriate) may initiate a referral procedure on behalf of the European Union (EU) or the United States of America (USA). Such referral procedures under Article 31 have been initiated for quinolones (in 2016 in the USA and 2017 in Europe) and for valproic acid (used during pregnancy), in 2013 and 2017.

Given the disabling nature of ADRs associated with fluoroquinolones (FQs), with potential long-term effects and involvement of major systems, and valproic acid teratogenic potential, the safety profiles of these two drug categories remain actual. This

research aims to evaluate these safety issues in the literature and in global databases, including observational studies conducted at the national level, specifically within Romania.

This doctoral research was conducted within the "Iuliu Hațieganu" University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, through the Doctoral Research Project number 1529/32/18.01.2019, with the support and guidance of Prof. Dr. Cristina Ionela Mogoșan."

STATE OF THE ART

Referrals aim to identify risk minimization measures, which can be routine or additional. As a result, the use of FQs has been restricted, being reserved for patients with no other treatment alternative. Furthermore, cinoxacin, flumequine, nalidixic acid, and pipemidic acid have been withdrawn from the market. In light of the most recent valproate referral, the following recommendations were issued: updating warnings regarding the risk associated with the use of valproic acid during pregnancy, the implementation of a new pregnancy prevention program (PPP), and contraindication of valproate use for women with reproductive potential, outside the PPP recommendations.

The Good Pharmacovigilance Practice (GVP) guide recommends evaluating the effectiveness of MMR, ideally pre- and post-implementation, within 12-18 months of the initial implementation of a risk minimization program, to allow for possible corrective actions, as needed.

PERSONAL CONTRIBUTION

Study 1: Musculoskeletal and connective tissue disorders associated with fluoroquinolones

Objective: The aim of this retrospective study was to characterize musculoskeletal and connective tissue ADRs associated with fluoroquinolones (FQs) in VigiBase®.

Materials and methods: All reports of ADRs of interest recorded up until July 1, 2019, were extracted from VigiBase®. Descriptive statistical analysis and disproportionality analysis were used.

Results: 5355 reports were included in the analysis. The majority were from patients aged 18 to 64 years (62.67%), female sex being predominant (61.76%). The number of reports peaked in 2017 (n=679). The most frequently reported ADRs were arthralgia (n=2216, 16.34%), tendinitis (n=1498, 11.04%), pain in extremity (n=1353, 9.98%),

tendon pain (n=1035, 7.63%), and myalgia (n=973, 7.17%). The most commonly associated FQs were levofloxacin (n=2781), ciprofloxacin (n=2135), moxifloxacin (n=287), ofloxacin (n=176), and norfloxacin (n=56), accounting for 97% of all reports. Positive associations were identified for all FQs with each ADR evaluated in the analysis through disproportionality analysis.

Conclusions: These results are consistent with safety concerns related to musculoskeletal impairment evaluated by regulatory authorities and are supported by the disproportionality analysis of the data.

Study 2: Peripheral nervous system disorders associated with fluoroquinolones

Objective: To characterize ADRs affecting the peripheral nervous system, in VigiBase®.

Materials and methods: All reports containing ADRs from the Peripheral Neuropathy SMQ were extracted from VigiBase®. Descriptive statistical analysis and disproportionality analysis were used.

Results: 4374 unique individual reports, including 6331 positive FQ-ADRs with ≥ 3 FQs, according to the disproportionality analysis. Females were predominant across all age categories, adults being the most commonly affected. The number of reports peaked in 2016. A total of 3531 included severe ADRs; 998 (22.8%) ADRs that led to disability/incapacity, 579 (13.2%) ADRs that caused or prolonged hospitalization, 105 (2.4%) ADRs that threatened the patient's life, and 25 (0.6%) reports included ADRs with fatal consequences.

Conclusions: The results of this study support the literature data related to peripheral neuropathy associated with FQs. A higher tendency for such ADRs reporting was observed in females and the adult population.

Study 3: Evaluation of awareness, knowledge, and practice behavior regarding fluoroquinolone safety

Objective: To evaluate the level of awareness and knowledge of doctors and pharmacists regarding recent safety issues of FQs, communicated at the national level in Romania, as well as their behavior in pharmacy and clinical practice.

Materials and methods: A cross-sectional questionnaire, distributed online to doctors and pharmacists for 1 month. The results were analyzed descriptively.

Results: 127 responses were analysed: 6 (4.7%) from doctors and 121 (95.3%) from pharmacists. The predominant age category was 31-40 years (52 participants, 40.9%), and female sex predominated (117, 92.1%); 28.1% achieved $>80\%$ correctness score for 9 out of 32 statements. Generally, participants who read the communication in full scored better. Most participants rated the impact of the communication as high (i.e.,

level 4 on the assessment scale, 38 [29.9%] participants), and very high (i.e., level 5, 25 [19.7%]).

Conclusions: In general, participants were aware of FQs safety concerns. The knowledge level of key aspects was relatively satisfactory. Participants who read the the communication in full tended to score better overall, indicating a reasonably effective communication of key messages.

Study 4: Evaluation of congenital malformations induced by valproic acid in EudraVigilance. Literature review on use during pregnancy.

Objective: To assess the reporting of congenital diseases induced by valproic acid in EudraVigilance (EV), before and after the MMR recommendations (issued in 2018). A literature review of PubMed (Medline) and the EU PAS Registry was also conducted to capture data on valproic acid exposure during pregnancy.

Materials and methods: ADRs related to cardiac malformations, congenital malformations, and neural tube defects induced by valproic acid, from January 1, 2013, to June 16, 2023 were identified in EV. Descriptive analysis was used to assess the reports; a similar search was conducted in the EU PAS Registry.

Results: 2021 reports were identified, including 3210 congenital conditions associated with valproic acid: 1962 congenital malformations, 634 neural tube defects, and 614 cardiac malformations. Most were for patients aged 0 to 1 month (n=387), more than half males (n=833). Overall, a slight decrease in the number of reports was observed over the years. The literature review included 24 studies with varying results, closely correlated with the population evaluated, the timeframe, or the selected region/country for each study. In this context, 3 (12.5%) studies reported that ~50% of the pregnancies included were exposed to valproic acid. Generally, the studies reported a decreasing trend over time in the rate of pregnancies exposed.

Conclusions: The use of valproic acid during pregnancy remains a current issue of concern, despite the risk management measures in place.

Study 5: Evaluation of the level of awareness regarding new restrictions on the use of valproic acid and compliance with the pregnancy prevention program. questionnaire for pharmacists

Objective: To evaluate the level of awareness among pharmacists in Romania regarding the safety issues associated with valproic acid as well as pregnancy prevention programme compliance

Materials and methods: Cross-sectional survey, distributed online for approximately 2 months.

Results: 267 valid responses were received. The predominant age category was 31-40 years (90, 33.7%). The majority were female (249, 93.3%); 105 (39.3%) had received information regarding the PPP. Most found the educational materials very useful (47/74, 63.5%), particularly the healthcare professional guide (50/74, 67.6%); 26/111 (23.4%) routinely provided the card with each dispensation; Approximately half (145, 54.3%) had dispensed valproic acid-containing medications at least once in the 12 months prior to the study. Among them 56/145 (38.6%) offered counseling regarding the teratogenic risk, and 47/145 (32.4%) emphasized the importance of effective contraception with each dispensation.

Conclusions: Less than half of the participants received information related to the PPP. Further research is needed to identify the reasons why certain PPP measures are not sufficiently known or followed, in order to improve their effectiveness.

GENERAL CONCLUSIONS

Based on the results obtained from the studies conducted within this doctoral research, the following conclusions can be drawn:

1. Risk communication is essential for supporting risk minimization interventions, promoting the rational and safe use of medications, preventing ADRs, minimizing risks, and contributing to the protection of patient and public health.
2. Drug safety knowledge represents the first step in preventing adverse effects. At the time of initiating the doctoral research project, two referral procedures were ongoing for FQs and valproic acid. The safety issues that formed the basis of the first procedure were disabling ADRs affecting the musculoskeletal system, senses (vision, hearing, etc.), neuropsychiatric, dermatological, peripheral nervous system, and cardiovascular systems for FQs. The second procedure focused on the use of valproic acid during pregnancy.
3. In the first study, musculoskeletal and connective tissue ADRs associated with FQs were characterized using the VigiBase® database, and the findings were consistent with the safety concerns related to musculoskeletal impairment investigated by regulatory authorities. The associations between FQs and ADRs were supported by disproportionality data analysis. The most frequently reported ADRs were arthralgia, tendinitis, pain in the extremities, tendon pain, and myalgia, with the most commonly associated FQs being levofloxacin, ciprofloxacin, moxifloxacin, ofloxacin, and norfloxacin. Furthermore, the examination of such an extensive database complements the evaluation conducted by the EMA.
4. Similarly, in Study 2, the characterization of peripheral nervous system ADRs associated with FQs in the same database reinforces the literature data

regarding peripheral neuropathy related to this class. A higher tendency for manifestation was observed in females and the adult population, with the highest incidence of peripheral sensory disturbances occurring within the first few days of treatment or after several months.

5. Study 3 relied on questionnaires distributed to healthcare professionals regarding the safety concerns of FQs and reflected that, in general, participants were aware of the safety concerns related to this class. The knowledge level among specialists was relatively satisfactory concerning the key safety aspects. Additionally, a notable impact on practice behavior was observed, especially in terms of patient counseling and information dissemination to colleagues. The results of this study indicated a reasonably effective communication of key messages conveyed directly to healthcare professionals.
6. In Study 4, the evaluation of the reporting level of congenital diseases induced by valproic acid in the EudraVigilance database, pre- and post-implementation of the recommendations (issued in 2018), alongside the literature review, highlighted that the use of valproic acid during pregnancy remains a current issue, despite existing RMMs. The incidence of congenital malformations indicates that valproic acid continues to be used during pregnancy, although this is an absolute contraindication.
7. According to the results of Study 5, based on questionnaires distributed to pharmacists regarding the safety concerns of valproic acid, fewer than half (39%) of participants had received information related to the PPP. In general, the patient card was the least appreciated and utilized educational material. Overall, the results of this study indicate the need for further research to identify the reasons why certain measures of the PPP are not sufficiently known and followed, in order to improve their effectiveness.
8. The studies conducted have strongly highlighted the safety issues of the two drug categories, FQs and valproic acid, providing evidence regarding the necessity of understanding these issues and implementing measures to reduce risks and provide patients with a better quality of life.

ORIGINALITY AND INNOVATIVE CONTRIBUTIONS OF THE DOCTORAL RESEARCH

The studies conducted within this doctoral research have addressed safety issues for two classes of widely used compounds, with a notable impact on the population. These safety concerns remain relevant in the field of PV, requiring new approaches.

The particularity of the safety issues associated with FQs lies in the potentially debilitating and long-lasting nature of the ARDs. Moreover, these reactions may occur

considerably later after treatment. The teratogenic risk associated with *in utero* exposure to valproic acid, in addition to its tragic nature, also holds ethical implications. Therefore, this research contributes to the shaping of the safety profile of these compounds in the context of warnings related to the safety of FQs and valproic acid, by analyzing data from two complex databases.

In these studies, the characterization of individual ADR reports in VigiBase® was based on data reported from 1967 to 2019, representing the first evaluations of these types of ADRs based on these data sources. Furthermore, the investigation of a global database such as VigiBase® adds value to the evaluations conducted by the EMA at the European level, complementing the conclusions outlined in the safety profile evaluation report for this class.

The studies conducted using questionnaires have, for the first time, revealed the knowledge, attitudes, and behaviors of healthcare professionals in Romania regarding these measures and how their application could be improved. Such studies aid identify whether the formulated warnings have been correlated with positive knowledge, attitudes, and behaviors from healthcare professionals, leading to a reduction in the number of reported ADRs. These safety issues require RMMs, to which healthcare professionals play a key role.

Risk management interventions may have varying efficiencies depending on the regional context; therefore, evaluating them at the national level and relating these findings to similar studies conducted in Europe is particularly important. In this way, Romania's position can be assessed against an effectiveness benchmark, ultimately leading to the improvement of the risk management program.