Образац **4.**

Факултет Фармацеутски

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ

01 број 1852/1-2
(Број захтева)

Већу научних области медицинских наука
(Назив већа научне области коме се захтев упућује)

04.09.2025.
(Датум)

З А Х Т Е В

за давање сагласности на одлук**е** о усвајању извештаја Комисије за оцену докторске дисертације и о именовању комисије за одбрану

Молимо да, сходно члану 47. ст. 5. тач. 4. Статута Универзитета у Београду ("Гласник Универзитет", број 186/15-пречишћени текст и 189/16), дате сагласност на одлуку о усвајању извештаја Комисије за оцену докторске дисертације:

КАНДИДАТ **ПЕТРОВИЋ (ЗОРАН) САЊА**
(име, име једног од родитеља и презиме)

студент докторских студија на студијском програму Фармацеутске науке

пријавио је докторску дисертацију под називом:

„Процена утицаја старости и пола пацијената на испољавање хепатотоксичности антиепилептика употребом података из глобалне базе нежељених ефеката лекова''

из научне области: ФАРМАЦЕУТСКЕ НАУКЕ

Универзитет је дана 18.03.2025.године својим актом под бр. 02-01 број 61206-41124/2-25 дао сагласност на предлог теме докторске дисертације која је гласила:

„Процена повезаности карактеристика пацијената и хепатотоксичности антиепилептика на основу глобалне базе нежељених ефеката лекова“

Име и презиме ментора : -Др сц. Бранислава Миљковић, редовни професор, Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет (Ужа научна област: Фармакокинетика);

Комисија за оцену докторске дисертације именована је на седници одржаној 20.06.2025.године одлуком факултета под бр. 01 бр.1241/2 **,** у саставу:

Име и презиме члана комисије	звање	научна област	Установа у којој је запослен

1. Др сц. Сандра Везмар Ковачевић - председник Комисије, редовни професор, Универзитет у Београду - Фармацеутски факултет (Ужа научна област: Фармакокинетика и клиничка фармација)
2. Др сц. Милена Ковачевић, доцент, Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет (Ужа научна област: Фармакокинетика и клиничка фармација)
3. Др сц. Соња Вучковић, редовни професор, Универзитет у Београду – Медицински факултет (Ужа научна област: Фармакологија, клиничка фармакологија и токсикологија)

Напомена**:** уколико је члан Комисије у пензији навести датум пензионисања.

Датум стављања извештаја Комисије и докторске дисертације на увид јавности: 10.07.2025.године.

Наставно-научно веће факултета усвојило је извештај Комисије за оцену докторске дисертације наседници одржаној дана 04.09.2025.године.

Комисија за одбрану докторске дисертације именована је на седници одржаној 20.06.2025.године

одлуком факултета под бр. 01 број 1241/2**,** у саставу:

Име и презиме члана комисије	звање	научна област	Установа у којој је запослен

1. Др сц. Сандра Везмар Ковачевић - председник Комисије, редовни професор, Универзитет у Београду - Фармацеутски факултет (Ужа научна област: Фармакокинетика и клиничка фармација)
2. Др сц. Милена Ковачевић, доцент, Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет (Ужа научна област: Фармакокинетика и клиничка фармација)
3. Др сц. Соња Вучковић, редовни професор, Универзитет у Београду – Медицински факултет (Ужа научна област: Фармакологија, клиничка фармакологија и токсикологија)

Напомена**:** уколико је члан Комисије у пензији навести датум пензионисања.

ДЕКАН ФАКУЛТЕТА

Прилози**:**

1. Одлука Наставно-научног већа о усвајању извештаја Комисије за оцену докторске дисертације и одлука о именовању Комисије за одбрану докторске дисертације
2. Извештај Комисије о оцени докторске дисертације
3. Примедбе на извештај Комисије о оцени докторске дисертације **(**уколико их је било**)** и мишљење Комисије о примедбама

Напомена**:** Факултет доставља Универзитету захтев са прилозима у електронској форми и у једном писаном примерку за архиву Универзитета

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
ФАРМАЦЕУТСКИ ФАКУЛТЕТ
11000 - БЕОГРАД
Ул. Војводе Степе 450.
01. број 1852/1
04.09.2025. године

На основу члана 28. Статута и предлога Комисије за последипломске студије – докторске студије, Наставно-научно веће Универзитета у Београду – Фармацеутског факултета на седници одржаној 04.09.2025.године, донело је

О Д Л У К У

ПРИХВАТА СЕ позитиван извештај Комисије за оцену и одбрану завршене докторске дисертације**,** кандидата **магистра фармације Петровић З. Сање** под насловом: „Процена повезаности карактеристика пацијената и хепатотоксичности антиепилептика на основу глобалне базе нежељених ефеката лекова“ и упућује Већу научних области медицинских наука на усвајање, а по добијеној писаној сагласности одобрава јавна одбрана пред Комисијом у саставу:

1. Др сц. Сандра Везмар Ковачевић - председник Комисије, редовни професор, Универзитет у Београду - Фармацеутски факултет (Ужа научна област: Фармакокинетика и клиничка фармација)
2. Др сц. Милена Ковачевић, доцент, Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет (Ужа научна област: Фармакокинетика и клиничка фармација)
3. Др сц. Соња Вучковић, редовни професор, Универзитет у Београду – Медицински факултет (Ужа научна област: Фармакологија, клиничка фармакологија и токсикологија)

О б р а з л о ж е њ е

Маг.фарм. Петровић Сања пријавила је тему докторске дисертације 27.01.2025. године а исту је успешно одбранила пред Комисијом за проследипломске – докторске академске студије дана 28.01.2025. Научно-наставно веће Универзитета у Београду – Фармацеутског факултета, је на редовној седници дана 30.01.2025.године, једногласно усвојило предлог Комисије за последипломске – докторске академске студије и именовало Комисију за оцену испуњености услова канидаткиње и научне заснованости теме докторске дисертације под називом "Процена утицај старости и пола пацијената на испољавање хепатотоксичност антиепилептика употребом података из глобалне базе нежељених ефеката лекова". Комисија за оцену испуњености услова је била иста као на послетку именована Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације.

Комисија за оцену испуњености услова кандидаткиње и научне заснованости теме поднела је позитиван извештај а на предлог Комисије за последипломске докторске академске студије, Научно-наставно веће је једногласно, на редовној седници одржаној 06.03.2025.године прихватило наведени извештај и упутило захтев Већу научних области медицинских наука Универзитета у Београду на усвајање.

Универзитет је дана **18.03.2025.године својим актом бр.: 02-01 бр: 61206-1124/2-25 дао сагласност** на предлог теме докторске дисертације али под називом: „Процена

повезаности карактеристика пацијената и хепатотоксичности антиепилептика на основу глобалне базе нежељених ефеката лекова“.

Кандидат маг. фарм. Сања Петровић, **објавила је резултате из ове докторске дисертације у два рада категорије М21 и једном раду категорије М22 у међународним часописима са СЦИ листе**:

1. **Petrović S**, Kovačević M, Vezmar Kovačević S, Miljković B. Hepatotoxicity of newer antiseizure medications in children: an overview and disproportionality analysis of VigiBase. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2024;20(3):165-173. doi: 10.1080/17425255.2024.2322114
   IF (2023) = 3,9; Pharmacology & Pharmacy (85/354); M21
2. **Petrović S**, Kovačević M, Vezmar Kovačević S, Miljkovic B. Drug-induced liver injury associated with the use of newer antiseizure medications in the elderly: an analysis of data from VigiBase. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2023;19(3):175-183. doi: 10.1080/17425255.2023.2203859
   IF (2023) = 3,9; Pharmacology & Pharmacy (85/354); M21
3. **Petrović S**, Kovačević M, Vezmar Kovačević S, Miljković B. Influence of patient age and sex on drug-induced liver injury caused by antiseizure medications: a disproportionality analysis of VigiBase. Int J Clin Pharm. 2025. doi: 10.1007/s11096-025-01935-x.
   IF (2023) = 2,6; Pharmacology & Pharmacy (173/354); M22

Након именовања Комисије за оцену и одбрану завршене докторске дисертације иста је поднела позитиван извештај и завршена дисертација кандидаткиње стављена је на увид јавности 10.07.2025.године.

Дана 05.08.2025. године уложена је примедба на докторску дисертацију заведене под пословим бројем 01 бр. 1676/1, а након чега је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације поднела Одговор у правилником одређеном року и при том остала при свом позитивном извештају.

На редовној седници Научно-наставног већа дана 04.09.2025.године, одржана је краћа дискусија по питању примедбе и одговора Комисије на примедбу. Пре преласка на гласање, констатовано је постојање кворума за одлучивање по овој тачки дневног реда. Након спровођеног гласања, констатовано је да је ННВ усвојило позитиван извештај Комисије за оцену и одбрану завршене докторске дисертације маг.фарм. Сање Петровић уз 14 уздржаних гласова и без гласова против.

Одлуку доставити: кандидаткињи, Универзитету, члановима комисије, декану, секретару, продекану за последипломске студије и континуирану едукацију, ментору (Проф. др Бранислава Миљковић), Одсеку за наставу и студентска питања, Одсеку за правне и опште послове, пословном секретару, председнику Комисије за

последипломске студије – докторске студије (Проф. др Биљана Антонијевић), подносиоцу примедби и архиви.

ПРЕДСЕДНИК
НАСТАВНО-НАУЧНОГ ВЕЋА
ФАРМАЦЕУТСКОГ
ФАКУЛТЕТА

Проф. др Наташа Богавац Станојевић

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ
УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ - ФАРМАЦЕУТСКОГ ФАКУЛТЕТА

КОМИСИЈИ ЗА ПОСЛЕДИПЛОМСКУ НАСТАВУ - ДОКТОРСКЕ СТУДИЈЕ

Предмет: Извештај Комисије за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата магистра фармације Сање Петровић

На основу Одлуке број 1241/2 од 20.06.2025. године Наставно-научно веће Универзитета у Београду - Фармацеутског факултета, именована је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидаткиње маг. фарм. Сање Петровић под називом:

„Процена повезаности карактеристика пацијената и хепатотоксичности антиепилептика на основу глобалне базе нежељених ефеката лекова”

Ментор:
Др сц. Бранислава Миљковић, редовни професор,
Универзитет у Београду - Фармацеутски факултет,
Катедра за фармакокинетику и клиничку фармацију
Ужа научна област: фармакокинетика и клиничка фармација

Комисија у саставу:

1. Др сц. Сандра Везмар Ковачевић - председник Комисије, редовни професор, Универзитет у Београду - Фармацеутски факултет. Ужа научна област: фармакокинетика и клиничка фармација

2. Др сц. Милена Ковачевић, доцент, Универзитет у Београду - Фармацеутски факултет. Ужа научна област: фармакокинетика и клиничка фармација

3. Др сц. Соња Вучковић, редовни професор, Универзитет у Београду - Медицински факултет. Ужа научна област: фармакологија, клиничка фармакологија и токсикологија

Након прегледа приложене докторске дисертације, чланови Комисије подносе Наставно-научном већу Универзитета у Београду - Фармацеутског факултета следећи извештај.

ИЗВЕШТАЈ

1. Приказ садржаја докторске дисертације

Кандидаткиња маг. фарм. Сања Петровић је написала докторску дисертацију под насловом „Процена повезаности карактеристика пацијената и хепатотоксичности антиепилептика на основу глобалне базе нежељених ефеката лекова" на 112 страна, писаних латиничним писмом, фонтом *Times New Roman*, величине 12 и са једноструким проредом. Ова теза је подељена у 8 поглавља: *Увод* (31 страна), *Циљеви истраживања* (1 страна), *Методе истраживања* (8 страна), *Резултати истраживања* (38 страна), *Дискусија* (15 страна), *Закључак* (2 стране), *Литература* (17 страна) и *Прилози* (6 страна). Садржи укупно 6 слика (3 у *Уводу*, 1 у поглављу *Методе истраживања* и 2 у поглављу *Резултати истраживања*), 41 табелу (8 у *Уводу*, 2 у поглављу *Методе истраживања* и 31 у поглављу *Резултати истраживања*), 218 литературних навода и 3 прилога. У складу са захтевима на почетку се налази Сажетак/*Abstract,* а на крају биографија кандидаткиње и потписане изјаве о ауторству, истоветности штампане и електронске верзије и коришћењу докторске дисертације.

На почетку поглавља *Увод* налази се детаљан преглед хепатотоксичности, укључујући епидемиолошке податке, типове хепатотоксичности, механизам настанка, клиничке манифестације, факторе ризика и приступ постављању дијагнозе. У оквиру потпоглавља које разматра факторе ризика за настанак хепатотоксичности појединачно су описани фактори ризика повезани са пацијентом, укључујући старост и пол пацијента, и фактори ризика повезани са леком. Затим се налази кратки осврт на епилепсију и антиепилептике. У оквиру посебног потпоглавља дат је преглед хепатотоксичности антиепилептика на основу *LiverTox* базе података. У завршном делу поглавља *Увод* дате су информације о фармаковигиланци и значају система спонтаног пријављивања нежељених догађаја у откривању ретких нежељених реакција, као што је идиосинкратска хепатотоксичност. Истакнут је и значај ових система у истраживањима безбедности лекова у посебним популацијама пацијената, као што су жене у репродуктивном периоду, деца и старије особе, с обзиром да су ове популације често искључене из клиничких испитивања или су недовољно заступљене. У овом делу дат је и осврт на појам сигнала у фармаковигиланци, као и на различите приступе његовој детекцији.

У оквиру поглавља *Циљеви истраживања* наведени су циљеви истраживања који укључују утврђивање хепатотоксичног потенцијала појединачних антиепилептика применом анализе диспропорционалности на извештаје о нежељеним догађајима на лекове који су доступни у глобалној бази нежељених ефеката лекова *VigiBase*, испитивање повезаности карактеристика пацијента (старости и пола) и хепатотоксичности антиепилептика и утврђивање карактеристика хепатотоксичности антиепилептика друге и треће генерације код педијатријских и старијих пацијената.

У оквиру поглавља *Методе истраживања* наведено је да се ради о ретроспективној анализи података из *VigiBase*-а. Наведено је да је за утврђивање хепатотоксичног потенцијала 24 антиепилептика у целокупној популацији пацијената и антиепилептика друге и треће генерације код педијатријских и старијих пацијената примењена анализа диспропорционалности на појединачне извештаје о нежељеним догађајима на лекове који су доступни у *VigiBase*-у, док је за сумирање карактеристика хепатотоксичности

антиепилептика друге и треће генерације код педијатријских и старијих пацијената коришћена дескриптивна статистика.
Дат је детаљан преглед анализе диспропорционалности и наведен је софтвер коришћен за приступ подацима и анализу. Детаљно су описане карактеристике пријављених извештаја који су доступни у *VigiBase*-у, као и критеријуми за селекцију извештаја од интереса и за спровођење анализе диспропорционалности. Наведено је да су за спровођење анализе диспропорционалности за 24 антиепилептика догађаји од интереса били појединачни нежељени догађаји хепатотоксичности. За анализе диспропорционалности на подскупове података који су добијени дељењем базе према старосној групи пацијената (педијатријски пацијенти [0-17 година], одрасли [18-64 године], и старије особе [65 година или више]) и према полу, у циљу идентификације лекова са учесталошћу извештавања зависном од старости и/или пола, формирана су два догађаја од интереса – један који је укључивао све наведене нежељене догађаје хепатотоксичности („укупна хепатотоксичност“) и други који је укључивао само најозбиљније догађаје („инсуфицијенција јетре“). Објашњени су критеријуми за уочавање диспропорционално веће учесталости извештавања у једној старосној групи у односу на друге старосне групе и код једног пола у односу на други пол. За спровођење анализе диспропорционалности за антиепилептике друге и треће генерације у педијатријској и старијој популацији, догађаји од интереса су били појединачни нежељени догађаји хепатотоксичности. Описане су статистичке анализе (*Fisher's exact* тест и *chi-square* тест, са или без Јејтсове корекције) коришћене за поређење карактеристика извештаја између различитих старосних група и између полова у овим популацијама. За анализу је коришћен *SPSS* софтвер, верзија 29.0 (*IBM Corp., Armonk, New York, USA*). Двострана *p* вредност <0,05 сматрана је статистички значајном.
Наведено је да, с обзиром на коришћење анонимних здравствених података, није било потребно етичко одобрење за спровођење истраживања.

Резултати истраживања наведени су у истоименом поглављу, у оквиру 3 потпоглавља. У првом потпоглављу, *Хепатотоксичност антиепилептика у целокупној популацији пацијената*, представљени су резултати анализе диспропорционалности за 24 антиепилептика у једној табели. У другом потпоглављу, *Повезаност старости и пола пацијента са хепатотоксичношћу антиепилептика*, приказани су резултати анализа диспропорционалности за термине „укупна хепатотоксичност“ и „инсуфицијенција јетре“ према старосној групи и полу пацијента у 4 табеле. Означени су антиепилептици са диспропорционално већом учесталошћу извештавања наведених термина у једној старосној групи у односу на друге старосне групе и код једног пола у односу на други. Треће потпоглавље, *Хепатотоксичност антиепилептика друге и треће генерације код педијатријских и старијих пацијената*, је подељено на два дела.

- У првом делу, *Хепатотоксичност антиепилептика друге и треће генерације код педијатријских пацијената*, приказане су у 6 табела карактеристике пријављених извештаја хепатотоксичности код педијатријских пацијената у којима је најмање један од антиепилептика друге или треће генерације означен као суспектни или интерагујући лек. Табеле укључују информације за целокупну педијатријску популацију и за сваки пол. Затим су извештаји подељени на оне са пријављеним реакцијама преосетљивости и на оне без реакција преосетљивости и карактеристике ових група извештаја су приказане у 4 табеле, док 2 слике дају приказ најчешће пријављених догађаја преосетљивости према старосној групи и полу пацијента. Затим су у 2 табеле приказани резултати анализе диспропорционалности у целокупној педијатријској популацији и у зависности од пола пацијента.

- У другом делу, *Хепатотоксичност антиепилептика друге и треће генерације код старијих пацијената*, приказане су у 11 табела карактеристике пријављених извештаја хепатотоксичности код старијих пацијената у којима је најмање један од антиепилептика друге или треће генерације означен као суспектни или интерагујући лек. Табеле укључују информације за целокупну старију популацију и две старосне подгрупе (65-74 године і ≥75 година) или за сваки пол. Затим су у 3 табеле приказани резултати анализе диспропорционалности у целокупној старијој популацији и у зависности од старости и пола пацијента.

У оквиру поглавља *Дискусија* детаљно су коментарисани и образложени резултати истраживања уз поређење са подацима доступним у литератури. У овом делу је такође размотрена потенцијална примена ових резултата у клиничкој пракси.

У поглављу *Закључци* су таксативно наведени основни закључци у вези са добијеним резултатима у склопу овог испитивања, а који су у сагласности са постављеним циљевима.

Литература обухвата списак референци (218) које су коришћене у оквиру ове докторске дисертације.

Поглавље *Прилози* обухвата 3 дела, *Прилог 1* - Листа скраћеница и ознака, *Прилог 2* - Списак табела и *Прилог 3* - Списак слика.

2. Опис постигнутих резултата

У оквиру ове докторске дисертације су у целокупној популацији пацијената идентификовани сигнали диспропорционалног извештавања за најмање један од догађаја хепатотоксичности за 14 антиепилептика: фелбамат, фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин, клобазам, лакозамид, ламотригин, леветирацетам, окскарбазепин, примидон, стирипентол, топирамат, валпроинску киселину и зонисамид. Највећи број идентификованих сигнала имали су валпроинска киселина и карбамазепин, док су примидон и топирамат имали по један сигнал. За најозбиљније догађаје хепатотоксичности „инсуфицијенција јетре“ уочени су сигнали за фелбамат, фенобарбитал, карбамазепин, леветирацетам и валпроинску киселину.

Идентификовани су антиепилептици са диспропорционално већом учесталошћу извештавања „укупне хепатотоксичности“:

- код педијатријских пацијената у поређењу са другим старосним групама: фелбамат, фенитоин, фенобарбитал, ламотригин, стирипентол, топирамат и валпроинска киселина
- код старијих пацијената у поређењу са другим старосним групама: леветирацетам
- код жена у поређењу са мушкарцима: фелбамат, фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин, лакозамид, ламотригин, леветирацетам, окскарбазепин и валпроинска киселина

Идентификовани су антиепилептици са диспропорционално већом учесталошћу извештавања „инсуфицијенције јетре“:

- код педијатријских пацијената у поређењу са другим старосним групама: фенитоин, карбамазепин, ламотригин, стирипентол, топирамат и валпроинска киселина
- код жена у поређењу са мушкарцима: фенитоин, карбамазепин и валпроинска киселина

Анализом случајева хепатотоксичности услед примене антиепилептика друге и треће генерације код педијатријских и старијих пацијената уочене су карактеристике хепатотоксичности у овим популацијама.
У педијатријској популацији идентификовано је 870 извештаја хепатотоксичности у којима је најмање један од антиепилептика друге или треће генерације означен као суспектни или интерагујући лек.

- Уочена је статистички значајна разлика између девојчица и дечака у односу на старосну групу пацијента (p <0,001). Већи број случајева (53,10%) забележен је код девојчица него код дечака. Такође, већи број случајева забележен је код пацијената узраста 2-11 година (47,59%) у односу на друге старосне групе. За укључене антиепилептике, статистички значајне разлике су уочене за ламотригин (p <0,05) и леветирацетам (p <0,05). Није уочена статистички значајна разлика између девојчица и дечака у односу на тип извештаја и извештача, озбиљност извештаја, број суспектних/интерагујућих лекова, исход догађаја и исход повлачења лека.
- Висок проценат случајева (31,61%) имао је такође и реакције преосетљивости. Случајеви са и без пријављених догађаја преосетљивости су се статистички значајно разликовали у односу на старосну групу и пол пацијента (p<0,001), затим према озбиљности случаја (p <0,001), према броју суспектних/интерагујућих лекова (p <0,001) и према укљученим антиепилептицима – ламотригин је био најчешће укључени антиепилептик и у случајевима са пријављеним догађајима преосетљивости и у случајевима без, али је примећена значајно већа заступљеност у случајевима са пријављеним догађајима преосетљивости (p <0,001). Значајне разлике (p <0,001) постојале су и за остале најчешће укључене антиепилептике: фелбамат, леветирацетам и топирамат, осим за окскарбазепин. Када је у питању исход догађаја хепатотоксичности, није примећена статистички значајна разлика између пацијената са и без пријављених догађаја преосетљивости.
- Анализом диспропорционалности, уочена је диспропорционално већа учесталост извештавања најмање једног од догађаја хепатотоксичности за фелбамат, ламотригин, леветирацетам, окскарбазепин, стирипентол и топирамат. Разлике у учесталости извештавања у зависности од пола пацијента уочене су за четири комбинације лекова и догађаја: лековима изазвано оштећење јетре због ламотригина и хиперамонемија повезана са стирипентолом су показали диспропорционално већу учесталост извештавања код девојчица, док су топираматом изазвана акутна инсуфицијенција јетре и хиперамонемија имали диспропорционално већу учесталост извештавања код дечака.

Код старијих пацијената, идентификовано је 1399 извештаја хепатотоксичности у којима је најмање један од антиепилептика друге или треће генерације означен као суспектни или интерагујући лек.

- Већи број случајева (56,97%) односио се на жене, док је расподела између различитих старосних група (65-74 године и ≥75 година) била слична. Када су две старосне групе упоређене, уочена је статистички значајна разлика између група у

односу на пол пацијента (p <0,001) и тип извештача (p <0,05), док није уочена статистички значајна разлика у односу на тип извештаја, озбиљност извештаја, број суспектних/интерагујућих лекова, укључене антиепилептике, исход догађаја и исход повлачења лека. Поређењем мушког и женског пола, уочена је статистички значајна разлика између полова у односу на тип извештаја и извештача (p <0,05) и у односу на исход повлачења лека (p <0,05). За укључене антиепилептике, статистички значајне разлике су уочене за ламотригин (p <0,05), леветирацетам (p <0,001), прегабалин (p <0,05) и топирамат (p <0,05). Није уочена статистички значајна разлика између полова у односу на озбиљност извештаја, број суспектних/интерагујућих лекова и исход догађаја.

- Диспропорционално већа учесталост извештавања најмање једног од догађаја хепатотоксичности уочена је за ламотригин, леветирацетам, окскарбазепин, топирамат и зонисамид. Разлике у учесталости извештавања у зависности од старости и пола пацијента уочене су за хиперамонемију изазвану топираматом, са диспропорционално већом учесталошћу извештавања код пацијената старијих од ≥75 година и пацијената мушког пола.

Уочене су разлике у идентификованим сигналима диспропорционалног извештавања између педијатријске и старије популације – за ламотригин и леветирацетам су у старијој популацији идентификовани сигнали за холестазу који нису идентификовани у педијатријској популацији.

3. Упоредна анализа резултата са подацима из литературе

Данас се сматра да ни старост ни пол пацијента нису општи фактори ризика за хепатотоксичност, већ представљају факторе ризика само за одређене лекове [1]. Истраживање спроведено у оквиру ове докторске дисертације представља прву студију која је истраживала старост и пол пацијента као факторе ризика за хепатотоксичност појединачних антиепилептика.

Хепатотоксичност антиепилептика у целокупној популацији пацијената
Прво су идентификовани сигнали диспропорционалног извештавања за најмање један од догађаја хепатотоксичности за 14 антиепилептика. Већина идентификованих сигнала у складу је са подацима наведеним у сажецима карактеристика лека, али су откривени и потенцијално нови сигнали. За десет антиепилептика (бриварацетам, есликарбазепин ацетат, етосуксимид, габапентин, клоназепам, перампанел, прегабалин, руфинамид, тиагабин и вигабатрин) нису идентификовани сигнали диспропорционалног извештавања ни за један од догађаја хепатотоксичности. Према бази *LiverTox*, бриварацетам, етосуксимид, перампанел, руфинамид и тиагабин сврстани су у класу Е – мало вероватан узрок клинички очигледног оштећења јетре; есликарбазепин, клоназепам и вигабатрин припадају класи Д – могућ редак узрок клинички очигледног оштећења јетре; док су габапентин и прегабалин сврстани у класу Ц – вероватан редак узрок клинички очигледног оштећења јетре [2].

Повезаност старости и пола пацијента са хепатотоксичношћу антиепилептика
Затим је на основу резултата спроведеног истраживања уочено да старост и пол пацијента могу утицати на учесталост пријављивања хепатотоксичности одређених антиепилептика. Овај утицај је вероватно последица интеракције одређених својстава лека и карактеристика пацијента [3]. Наиме, од својстава лека, индукција оксидативног

стреса, формирање реактивних метаболита, митохондријална токсичност и инхибиција хепатобилијарних транспортера се издвајају као својства са потенцијално највећим утицајем на развој хепатотоксичности [4]. Познато је да већина антиепилептика са идентификованим сигналима формира реактивне метаболите, доводи до оксидативног стреса и/или изазива митохондријалну токсичност [5–9].

Фелбамат, фенитоин, фенобарбитал, ламотригин, стирипентол, топирамат и валпроинска киселина показали су диспропорционално већу учесталост извештавања укупне хепатотоксичности код педијатријских пацијената у поређењу са другим старосним групама, док је леветирацетам имао диспропорционално већу учесталост извештавања код старијих особа. За валпроинску киселину је препознато да деца, посебно млађа, могу бити изложена већем ризику од развоја хепатотоксичности [10]. Ово се приписује разликама у метаболизму лекова и смањеном везивању за протеине плазме [11]. Генерално, важне разлике су пронађене код педијатријске популације у поређењу са одраслима и за ензиме фазе 1 и фазе 2 метаболизма лекова [12]. Ове разлике могу довести до већих нивоа токсичних метаболита код педијатријских пацијената, чинећи их подложнијим хепатотоксичности услед примене одређених антиепилептика. Додатно, претходна студија показала је да митохондријална токсичност преовлађује међу лековима са повећаном учесталошћу пријављивања хепатотоксичности код педијатријских пацијената, вероватно због основних урођених митохондријалних дефеката који се манифестују рано у животу [13]. Тако је хепатотоксичност валпроинске киселине чешћа код пацијената са присутним мутацијама у гама полимерази, доминантној ДНК полимерази која се налази у митохондријама. Поред валпроинске киселине, неколико антиепилептика са диспропорционално већом учесталошћу извештавања укупне хепатотоксичности код педијатријских пацијената повезано је са одређеним нежељеним ефектима на митохондрије [8], што може делом објаснити добијене резултате.

Са друге стране, разлог за уочену диспропорционално већу учесталост извештавања хепатотоксичности леветирацетама код старијих особа остаје нејасан на основу података доступних у литератури. Штавише, леветирацетам се због повољног безбедносног профила и одсуства значајних интеракција, сматра леком избора код пацијената са већ постојећим обољењем јетре [14]. У недавно спроведеном прегледу литературе само два од 17 случајева хепатотоксичности леветирацетама односила су се на старије особе [15]. Леветирацетам има минималан метаболизам у јетри и не утиче на активност изоензима *CYP*450. Једна студија показала је да су висока липофилност и билијарна екскреција чешћи међу лековима повезаним са већом учесталошћу пријављивања код старијих особа [13], али то нису карактеристике леветирацетама. Одређене физиолошке промене код старијих особа, као што су смањена функција бубрега, смањена запремина јетре и смањен проток крви у јетри, могу довести до већих концентрација лека у јетри, мада би ове промене пре могле објаснити већу учесталост интринзичне хепатотоксичности него идиосинкратске [16,17]. Као што је и наведено у *Дискусији* дисертације, потребно је боље разумевање механизма који лежи у основи хепатотоксичности леветирацетама да би се разјаснила уочена повезаност и могућ утицај ометајућих фактора.

Када је у питању пол, фелбамат, фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин, лакозамид, ламотригин, леветирацетам, окскарбазепин и валпроинска киселина имали су диспропорционално већу учесталост извештавања хепатотоксичности код жена у поређењу са мушкарцима, а ниједан антиепилептик није имао диспропорционално већу учесталост извештавања код мушкараца у поређењу са женама. У литератури се наводи

неколико фактора који могу објаснити већи ризик од хепатотоксичности код жена, укључујући полне разлике у експресији гена или активности ензима који метаболишу лекове, што може довести до виших нивоа реактивних метаболита код жена, затим могућ негативан утицај естрадиола на митохондријалну бета оксидацију као и јачи имунолошки одговор на оштећење јетре код жена [18–20]. Закључује се да неколико карактеристика специфичних за пол могу интераговати са својствима антиепилептика, што доводи до веће подложности хепатотоксичности изазване одређеним антиепилептицима код жена.

Утврђено је да жене имају већи ризик од лошијег исхода хепатотоксичности и да хепатотоксичност код жена чешће прогредира до акутне инсуфицијенције јетре [21,22]. Резултати у оквиру докторске дисертације сугеришу да је тај ризик специфичан за лек, и да жене на терапији фенитоином, карбамазепином или валпроинском киселином имају већи ризик. Такође, уочена је диспропорционално већа учесталост извештавања инсуфицијенције јетре повезане са одређеним антиепилептицима код педијатријских пацијената, при чему је за валпроинску киселину уочена највећа разлика, што је у складу са литературом [10]. Иако је разлика у извештавању инсуфицијенције јетре између педијатријских пацијената и других старосних група за фенитоин, карбамазепин, ламотригин, стирипентол и топирамат била мање изражена, резултати указују да треба обратити пажњу и на педијатријске пацијенте лечене овим лековима, мада се у *Дискусији* дисертације наводи да добијени резултати могу делом бити последица комбиноване примене са валпроинском киселином.

Хепатотоксичност антиепилептика друге и треће генерације код педијатријских и геријатријских пацијената

Студија хепатотоксичности антиепилептика друге и треће генерације фокусираних на педијатријску и геријатријску популацију нема у литератури и у *Дискусији* дисертације је дат преглед студија спроведених у овим популацијама а које су укључивале различите терапијске групе лекова.

У педијатријској популацији је уочено да се већи број случајева (53,10%) односио на девојчице него на дечаке, што је у складу са подацима из *Drug Induced Liver Injury Network* регистра и болничког система за извештавање о нежељеним догађајима [23,24], за разлику од претходне анализе података из *VigiBase*-а, студије спроведене у Индији и националне кохортне студије из Кине [25–27]. Уочено је и да се већи број случајева односио на пацијенте узраста 2-11 година (47,59%) у односу на друге старосне групе. Са друге стране, претходна студија заснована на подацима из *VigiBase*-а и национална кохортна студија из Кине утврдиле су да се већина пријављених случајева односила на пацијенте узраста од 12 до 17 година [25,27], док је студија заснована на кинеском националном систему спонтаног извештавања утврдила да су пацијенти до прве године живота најосетљивија група [28]. Што се тиче пријављених нежељених догађаја хепатотоксичности, доминирао је хепатоцелуларни тип оштећења, што је у складу са литературним подацима за ову популацију [22]. Уочено је да се већина пацијената опоравила или се опорављала у време извештаја, док је 25 пацијената (4,94% пацијената са познатим исходом) умрло због хепатотоксичности, што је слично стопи смртности забележеној у *Drug Induced Liver Injury Network* регистру, док су веће стопе смртности примећене у Индији [23,26]. Ипак, као што се и наводи у *Дискусији* дисертације, разлике у укљученим лековима и критеријумима коришћеним за дефинисање хепатотоксичности међу спроведеним студијама онемогућавају директно поређење резултата.

Даље, догађаји преосетљивости су забележени у 31,61% случајева хепатотоксичности у педијатријској популацији а тешке кожне реакције у 12,76% случајева. Према подацима из литературе, реакције преосетљивости су забележене код 15 до 23% пацијената у различитим регистрима хепатотоксичности [29–31], док су тешке кожне реакције пријављене код 1 до 11,17% пацијената [29,30,32,33]. Највише случајева хепатотоксичности забележено је за пацијенте узраста 2-11 година. Ипак, након поделе случајева на основу присуства догађаја преосетљивости, група узраста од 12-17 година је била доминантна у случајевима са пријављеним догађајима преосетљивости док је већина случајева без ових догађаја забележена за групу 2-11 година. Насупрот томе, претходна студија у педијатријској популацији која је укључивала и старије антиепилептике показала је да су догађаји преосетљивости чешћи код пацијената млађих од 12 година [34]. У спроведеном истраживању није било разлике у исходу догађаја хепатотоксичности између пацијената са и без догађаја преосетљивости. Са друге стране, претходна студија код педијатријских пацијената са хепатотоксичношћу показала је бољу прогнозу код пацијената који су такође имали реакције преосетљивости [26]. Као што се и наводи у *Дискусији* дисертације, у поменутој студији је степен хоспитализације код пацијената са придруженим реакцијама преосетљивости био значајно већи, па би раније збрињавање и интензивније праћење ових пацијената могло делом да објасни бољу прогнозу.

Анализом диспропорционалности за антиепилептике друге и треће генерације у педијатријској популацији идентификовано је 17 сигнала диспропорционалног извештавања који су се односили на фелбамат, ламотригин, леветирацетам, окскарбазепин, стирипентол и топирамат. Четири сигнала су била за озбиљно оштећење јетре (акутна инсуфицијенција јетре или инсуфицијенција јетре) и односила су се на фелбамат, ламотригин, леветирацетам и топирамат. Док је фелбамат препознат по свом хепатотоксичном потенцијалу, свеобухватне информације о хепатотоксичности осталих антиепилептика друге и треће генерације у педијатријској популацији изостају.

Код старијих пацијената уочено је да се већи број случајева односио на жене (56,97%), при чему је разлика у броју случајева између жена и мушкараца била већа у групи ≥75 година. Резултати су у складу са претходно спроведеном проспективном студијом фармаковигиланце [35], док се у студији из Јапана већи број случајева односио на жене у старосној групи 65-74 године, али не и у групи ≥75 година [36]. Од 1399 извештаја, 3,36% је резултирало смрћу, слично резултатима проспективне студије фармаковигиланце. Претпоставља се да смањена брзина регенерације јетре код старијих може довести до тежих последица хепатотоксичности у овој популацији [37]. Поред тога, већи број придружених болести као и већа вероватноћа већ постојећег обољења јетре код старијих пацијената могу водити већем ризику од смртног исхода [29,38].

Код старијих пацијената су за један или више догађаја хепатотоксичности идентификовани сигнали диспропорционалног извештавања за ламотригин, леветирацетам, окскарбазепин, топирамат и зонисамид, при чему су подаци о хепатотоксичности антиепилептика друге и треће генерације у овој популацији у литератури оскудни. Даља анализа према старосним групама и полу показала је диспропорционално веће извештавање хиперамонемије изазване топираматом код пацијената ≥75 година старости у односу на пацијенте 65-74 година и код мушкараца у односу на жене.

Као што је раније наведено, уочене су разлике у идентификованим сигналима између педијатријских и старијих пацијената – за ламотригин и леветирацетам су у геријатријској популацији идентификовани сигнали за холестазу који нису идентификовани у педијатријској популацији. Већа стопа холестатског типа оштећења код старијих забележена је у литератури [36,39]. Како се и у шпанском регистру хепатотоксичности тип оштећења јетре померио ка холестатском за исте лекове који су код млађих пацијената водили хепатоцелуларном оштећењу, чини се да је тип оштећења јетре првенствено последица карактеристика пацијента, не карактеристика лека [38]. Према резултатима из шпанског регистра, најбоља гранична тачка за повећане шансе за холестатски тип оштећења била је 65 година [38].

Литература:

[1] Li X, Tang J, Mao Y. Incidence and risk factors of drug-induced liver injury. Liver Int. 2022;42(9):1999–2014.

[2] LiverTox. Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/#!po=16.6667 [Pristupljeno: avgust 2024].

[3] Stephens C, Lucena MI, Andrade RJ. Host Risk Modifiers in Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury (DILI) and Its Interplay with Drug Properties. In: Chen M, Will Y, editors. Drug-Induc Liver Toxic. New York, NY: Springer New York; 2018. p. 477–496.

[4] Chen M, Suzuki A, Borlak J, et al. Drug-induced liver injury: Interactions between drug properties and host factors. J Hepatol. 2015;63(2):503–514.

[5] Pal R, Singh K, Khan SA, et al. Reactive metabolites of the anticonvulsant drugs and approaches to minimize the adverse drug reaction. Eur J Med Chem. 2021;226:113890.

[6] Chen M, Borlak J, Tong W. A Model to predict severity of drug-induced liver injury in humans. Hepatology. 2016;64(3):931–940.

[7] Stepan AF, Walker DP, Bauman J, et al. Structural Alert/Reactive Metabolite Concept as Applied in Medicinal Chemistry to Mitigate the Risk of Idiosyncratic Drug Toxicity: A Perspective Based on the Critical Examination of Trends in the Top 200 Drugs Marketed in the United States. Chem Res Toxicol. 2011;24(9):1345–1410.

[8] Finsterer J, Scorza FA. Effects of antiepileptic drugs on mitochondrial functions, morphology, kinetics, biogenesis, and survival. Epilepsy Res. 2017;136:5–11.

[9] Santos NAG, Medina WSG, Martins NM, et al. Involvement of oxidative stress in the hepatotoxicity induced by aromatic antiepileptic drugs. Toxicol In Vitro. 2008;22(8):1820–1824.

[10] Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. CNS Drugs. 2002;16(10):695–714.

[11] Felker D, Lynn A, Wang S, et al. Evidence for a potential protective effect of carnitine-pantothenic acid co-treatment on valproic acid-induced hepatotoxicity. Expert Rev Clin Pharmacol. 2014;7(2):211–218.

[12] Strolin Benedetti M, Whomsley R, Baltes EL. Differences in absorption, distribution, metabolism and excretion of xenobiotics between the paediatric and adult populations. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2005;1(3):447–471.

[13] Hunt CM, Yuen NA, Stirnadel-Farrant HA, et al. Age-related differences in reporting of drug-associated liver injury: Data-mining of WHO Safety Report Database. Regul Toxicol Pharmacol. 2014;70(2):519–526.

[14] Vidaurre J, Gedela S, Yarosz S. Antiepileptic Drugs and Liver Disease. Pediatr Neurol. 2017;77:23–36.

[15] Jain RS, Srivastava T, Sharma P, et al. Levetiracetam-Mediated Drug-Induced Liver Injury – A Rare Presentation and Review of Literature. Ann Indian Acad Neurol. 2024;27(1):87–90.

[16] Wynne HA, Cope LH, Mutch E, et al. The effect of age upon liver volume and apparent liver blood flow in healthy man. Hepatology. 1989;9(2):297–301.

[17] Chalasani N, Björnsson E. Risk factors for idiosyncratic drug-induced liver injury. Gastroenterology. 2010;138(7):2246–2259.

[18] Waxman DJ, Holloway MG. Sex differences in the expression of hepatic drug metabolizing enzymes. Mol Pharmacol. 2009;76(2):215–228.

[19] Fromenty B, Pessayre D. Inhibition of mitochondrial beta-oxidation as a mechanism of hepatotoxicity. Pharmacol Ther. 1995;67(1):101–154.

[20] Cho J, Kim L, Li Z, et al. Sex bias in experimental immune-mediated, drug-induced liver injury in BALB/c mice: suggested roles for Tregs, estrogen, and IL-6. PloS One. 2013;8(4):e61186.

[21] Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. Gastroenterology. 2005;129(2):512–521.

[22] Lucena MI, Andrade RJ, Kaplowitz N, et al. Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: the influence of age and sex. Hepatology. 2009;49(6):2001–2009.

[23] DiPaola F, Molleston JP, Gu J, et al. Antimicrobials and Antiepileptics Are the Leading Causes of Idiosyncratic Drug-induced Liver Injury in American Children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2019;69(2):152–159.

[24] Sandritter TL, Goldman JL, Habiger CJ, et al. An electronic medical records-based approach to identify idiosyncratic drug-induced liver injury in children. Sci Rep. 2019;9(1):18090.

[25] Ferrajolo C, Capuano A, Verhamme KMC, et al. Drug-induced hepatic injury in children: a case/non-case study of suspected adverse drug reactions in VigiBase. Br J Clin Pharmacol. 2010;70(5):721–728.

[26] Devarbhavi H, Karanth D, Prasanna KS, et al. Drug-Induced liver injury with hypersensitivity features has a better outcome: a single-center experience of 39 children and adolescents. Hepatology. 2011;54(4):1344–1350.

[27] Lai R, Li X, Zhang J, et al. Drug-induced liver injury in children: A nationwide cohort study from China. JHEP Rep Innov Hepatol. 2024;6(8):101102.

[28] Guo Y-M, Ge F-L, Song H-B, et al. Relative Risk Analysis of Liver-related Adverse Drug Reactions in Children Based on China's National Spontaneous Reporting System. J Pediatr. 2021;234:85–91.

[29] Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, et al. Features and Outcomes of 899 Patients With Drug-Induced Liver Injury: The DILIN Prospective Study. Gastroenterology. 2015;148(7):1340-1352.e7.

[30] Stephens C, Robles-Diaz M, Medina-Caliz I, et al. Comprehensive analysis and insights gained from long-term experience of the Spanish DILI Registry. J Hepatol. 2021;75(1):86–97.

[31] Devarbhavi H, Kurien SS, Raj S, et al. Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury Associated With and Without Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms. Am J Gastroenterol. 2022;117(10):1709–1713.

[32] Devarbhavi H, Raj S, Aradya VH, et al. Drug-induced liver injury associated with Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: Patient characteristics, causes, and outcome in 36 cases. Hepatology. 2016;63(3):993–999.

[33] Huang Y-S, Wu C-Y, Chang T-T, et al. Drug-induced liver injury associated with severe cutaneous adverse drug reactions: A nationwide study in Taiwan. Liver Int Off J Int Assoc Study Liver. 2021;41(11):2671–2680.

[34] Guvenir H, Dibek Misirlioglu E, Civelek E, et al. The Frequency and Clinical Features of Hypersensitivity Reactions to Antiepileptic Drugs in Children: A Prospective Study. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018;6(6):2043–2050.

[35] Pedraza L, Laosa O, Rodríguez-Mañas L, et al. Drug Induced Liver Injury in Geriatric Patients Detected by a Two-Hospital Prospective Pharmacovigilance Program: A Comprehensive Analysis Using the Roussel Uclaf Causality Assessment Method. Front Pharmacol. 2020;11:600255.

[36] Onji M, Fujioka S-I, Takeuchi Y, et al. Clinical characteristics of drug-induced liver injury in the elderly. Hepatol Res Off J Jpn Soc Hepatol. 2009;39(6):546–552.

[37] Lucena MI, Sanabria J, García-Cortes M, et al. Drug-induced liver injury in older people. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020;5(9):862–874.

[38] Weersink RA, Alvarez-Alvarez I, Medina-Cáliz I, et al. Clinical Characteristics and Outcome of Drug-Induced Liver Injury in the Older Patients: From the Young-Old to the Oldest-Old. Clin Pharmacol Ther. 2021;109(4):1147–1158.

[39] Yu S, Li J, He T, et al. Age-related differences in drug-induced liver injury: a retrospective single-center study from a large liver disease specialty hospital in China, 2002-2022. Hepatol Int. 2024;18(4):1202–1213.

4. Објављени и саопштени резултати који чине докторску дисертацију

Резултати истраживања садржани у оквиру докторске дисертације маг. фарм. Сање Петровић су објављени у оквиру следећих часописа:

Рад у врхунском међународном часопису (М21)

- **Petrović S**, Kovačević M, Vezmar Kovačević S, Miljković B. Hepatotoxicity of newer antiseizure medications in children: an overview and disproportionality analysis of VigiBase. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2024;20(3):165-173. doi: 10.1080/17425255.2024.2322114. IF (2023) = 3,9; Pharmacology & Pharmacy (85/354); M21

- **Petrović S**, Kovačević M, Vezmar Kovačević S, Miljkovic B. Drug-induced liver injury associated with the use of newer antiseizure medications in the elderly: an analysis of data from VigiBase. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2023;19(3):175-183. doi: 10.1080/17425255.2023.2203859. IF (2023) = 3,9; Pharmacology & Pharmacy (85/354); M21

Рад у истакнутом међународном часопису (М22)

- **Petrović S**, Kovačević M, Vezmar Kovačević S, Miljković B. Influence of patient age and sex on drug-induced liver injury caused by antiseizure medications: a disproportionality analysis of VigiBase. Int J Clin Pharm. 2025. doi: 10.1007/s11096-025-01935-x. IF (2023) = 2,6; Pharmacology & Pharmacy (173/354); M22

5. Закључак - образложење научног доприноса докторске дисертације

Антиепилептици се често наводе међу водећим узроцима клинички значајног оштећења јетре, што је првенствено последица хепатотоксичног потенцијала антиепилептика прве генерације (антиепилептици стављени на тржиште пре 1989. године), док већина антиепилептика друге и треће генерације носи мањи ризик од хепатотоксичности. Ипак, свеобухватни подаци о хепатотоксичности антиепилептика друге и треће генерације недостају. Поред тога, иако је познато да су деца млађа од 10 година под већим ризиком од развоја хепатотоксичности валпроинске киселине, мање је познато како старост и пол пацијента утичу на хепатотоксичност других антиепилептика.

Резултати истраживања показали су да хепатотоксичност антиепилептика има широк спектар клиничких манифестација, у распону од благог повећања нивоа ензима јетре до акутне инсуфицијенције јетре са смртним исходом, при чему се потенцијал за хепатотоксичност појединачних антиепилептика разликује. Идентификовани су сигнали диспропорционалног извештавања за најмање један од догађаја хепатотоксичности за 14 антиепилептика, док за 10 антиепилептика није било сигнала. Усклађеност већине добијених резултата за антиепилептике прве генерације са подацима из литературе омогућило је бољу контекстуализацију нових сигнала примећених код антиепилептика друге и треће генерације, за које подаци о могућој хепатотоксичности још увек нису довољно утврђени.

У оквиру истраживања идентификовани су антиепилептици код којих старост и пол пацијента могу утицати на учесталост пријављивања хепатотоксичности. Ови налази указују на потребу да се приликом процене ризика од хепатотоксичности одређених антиепилептика узму у обзир индивидуалне карактеристике пацијената. Поред тога, утврђене су карактеристике хепатотоксичности антиепилептика друге и треће генерације у педијатријској и старијој популацији, што је од значаја када се узме у обзир све већа употреба ових лекова у наведеним старосним групама. Како ове популације не представља хомогене групе испитаника, уочене су одређене разлике између полова и старосних група унутар ових популација, указујући на значај даљег разматрања утицаја старости и пола пацијента унутар самих популација.

Ови резултати могу потенцијално омогућити информисаније одлуке о лечењу и прилагођавање стратегија лечења у циљу минимизирања ризика од хепатотоксичности одређених антиепилептика и унапређења безбедности терапије. С обзиром да је главна терапијска мера за хепатотоксичност повлачење узрочног лека, рана идентификација хепатотоксичности је од суштинског значаја да би се спречило даље оштећење јетре. Неки лекови су склонији да изазову одређени тип оштећења јетре и познавање карактеристика хепатотоксичности појединачних антиепилептика може помоћи у идентификацији хепатотоксичности и одређивању узрочника у случајевима када постоји више суспектних лекова.

6. Мишљење и предлог комисије

Докторска дисертација кандидаткиње маг. фарм. Сање Петровић, чија је израда одобрена одлуком број 61206-1124/2-25 од 18. марта 2025. године на седници Већа научних области медицинских наука на Универзитету у Београду под називом **„Процена повезаности карактеристика пацијената и хепатотоксичности антиепилептика на основу глобалне базе нежељених ефеката лекова”** испуњава услове адекватно написаног научног рада на основу садржаја и форме, али такође и на основу свеобухватно написаног уводног дела, јасно постављених истраживачких циљева, детаљно објашњене методологије истраживања, представљених резултата истраживања и последично детаљних образложења у дискусији, као и концизно представљених закључака. Узимајући у обзир резултате испитивања и чињеницу да су исти објављени у међународним часописима (два рада у врхунском међународном часопису – категорија М21 и један рад у истакнутом међународном часопису – категорија М22), констатујемо да су успешно реализовани циљеви докторске дисертације.

На основу наведеног, Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Фармацеутског факултета - Универзитета у Београду да прихвати позитиван извештај о израђеној докторској дисертацији под насловом **„Процена повезаности карактеристика пацијената и хепатотоксичности антиепилептика на основу глобалне базе нежељених ефеката лекова”** и да се кандидаткињи маг. фарм. Сањи Петровић одобри јавна одбрана докторске дисертације након добијања сагласности од стране Већа научних области медицинских наука Универзитета у Београду.

Комисија:

_____

Др сц. Сандра Везмар Ковачевић, редовни професор,
Универзитет у Београду - Фармацеутски факултет
Ужа научна област: фармакокинетика и клиничка фармација

_____

Др сц. Милена Ковачевић, доцент,
Универзитет у Београду - Фармацеутски факултет
Ужа научна област: фармакокинетика и клиничка фармација

_____

Др сц. Соња Вучковић, редовни професор,
Универзитет у Београду – Медицински факултет
Ужа научна област: фармакологија, клиничка фармакологија и токсикологија

Београд, 04.07.2025. године

Procena povezanosti karakteristika pacijenata i...

By: Sanja Petrović

As of: Jun 25, 2025 2:50:06 PM
41,835 words - 229 matches - 131 sources

Similarity Index
9%

Mode: Summary Report

sources:

393 words / 1% - Internet
Blagojević, Jovana. "Morpho-physiological and molecular characterization of Alternaria species, pathogens of plants of the familz Brassicaceae in Serbia", Универзитет у Београду, Биолошки факултет, 2020

385 words / 1% - Internet
Petronijević, Marija M.. "Pharmacoepidemiological study of spontaneously reported hepatotoxic reactions of drugs and herbal dietary supplements", Универзитет у Београду, Фармацеутски факултет, 2013

98 words / < 1% match - Internet from 03-Dec-2020 12:00AM
fedorabg.bg.ac.rs

52 words / < 1% match - Internet from 02-Sep-2022 12:00AM
fedorabg.bg.ac.rs

35 words / < 1% match - Internet from 20-Jan-2022 12:00AM
fedorabg.bg.ac.rs

24 words / < 1% match - Internet
Ilić, Violeta S.. "The influence of adverse drug reactions and adverse events, associated with the use of valproic acid, carbamazepine or lamotrigine in the pediatric population, on parental beliefs about treatment", Универзитет у Београду, Фармацеутски факултет, 2019

19 words / < 1% match - Internet
Savić, Aleksandar R.. "Investigation of properties of fresh and hardened self-compacting concrete with mineral additions based on industrial by-products", Универзитет у Београду, Грађевински факултет, 2015

14 words / < 1% match - Internet
Stanković, Marko. "Effects of mixtures containing different protein and fatlevels on growth and feed conversion ratio of common carp (Cyprinus carpio,L., 1758)", 'National Library of Serbia', 2013

14 words / < 1% match - Internet from 29-Oct-2020 12:00AM
fedorabg.bg.ac.rs

11 words / < 1% match - Internet
Petrović, Miloš M.. "Oral health of nursing home residents - assessment, care and impact on the quality of lifeoral health of nursing home residents - assessment, care and impact on the quality of life", Универзитет у Београду, Стоматолошки факултет, 2018

11 words / < 1% match - Internet from 19-May-2023 12:00AM
fedorabg.bg.ac.rs

9 words / < 1% match - Internet
Jovanović, Marija V.. "Application of different perfusion MRI techniques in differentiation of posttreatment sequelaes and tumor lesions in patients with glioblastoma", Универзитет у Београду, Медицински факултет, 2017

9 words / < 1% match - Internet from 29-Feb-2020 12:00AM
fedorabg.bg.ac.rs

8 words / < 1% match - Internet from 27-Feb-2020 12:00AM
fedorabg.bg.ac.rs

8 words / < 1% match - Internet
Krdžić, Igor D.. "Parameters of radical resection in laparoscopic and open colon and rectal cancer surgery", Универзитет у Београду, Медицински факултет, 2018

8 words / < 1% match - Internet
Kočović, Dušica. "The use of Raman spectroscopy to monitor the effect of thiol radioprotectors on molecular changes in the rat brain exposed to gamma radiation", Универзитет у Београду, Биолошки факултет, 2021

7 words / < 1% match - Internet
Stanković, Milan J.. "Organizacional and technological development "Crvena zastava" automotive factory", Универзитет у Београду, Студије при универзитету, 2018

7 words / < 1% match - Internet
Žugić, Ana R.. "Extract of the talus of Usnea barbata (L.) Weber ex F. H. Wigg., Parmeliaceae in the emulsion vehicles stabilized with biodegradable emulsifiers: preformulation and formulation investigations", Универзитет у Београду, Фармацеутски факултет, 2016

6 words / < 1% match - Internet
Kocić, Ivana A.. "Biopharmaceutical characterization of levothyroxine sodium immediate-release tablets", Универзитет у Београду, Фармацеутски факултет, 2013

70 words / < 1% match - Internet
Petrović, Jelena. "Value assessment of nuclear medicine methods based on the application of gamma and positron emitters in the detection and follow up of neuroendocrine tumors", Универзитет у Београду, Медицински факултет, 2021

14 words / < 1% match - Internet
Kastratović, Radovan M.. "The impact of foreign direct investment inflows on exports of the agriculture sector in developing countries", Универзитет у Београду, Економски факултет, 2021

10 words / < 1% match - Internet
Paripović, Aleksandra. "Examination of early indicators of cardiovascular damage in children with idiopathic nephrotic syndrome", Универзитет у Београду, Медицински факултет, 2021

9 words / < 1% match - Internet
Vujić, Tatjana V.. "Research of the frequency and characteristics of metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease", Универзитет у Београду, Медицински факултет, 2018

8 words / < 1% match - Internet
Đurović, Jelena Ž.. "Analysis of the polymorphisms in vitamin D receptor gene and genes associated with thrombophilia in women with idiopathic infertility", Универзитет у Београду, Биолошки факултет, 2017

8 words / < 1% match - Internet
Matić, Dragan M.. "Bleeding complicating acute myocardial infarction in patients treated with primary percutaneous coronary intervention", Универзитет у Београду, Медицински факултет, 2014

6 words / < 1% match - Internet
Tomić, Uroš. "British crime novel - key aspects of development", Универзитет у Београду, Филолошки факултет, 2014

72 words / < 1% match - Internet from 09-Apr-2024 12:00AM
farfar.pharmacy.bg.ac.rs

65 words / < 1% match - Internet
Kovačević, Milena. "Assessment of prevalence and predictors of clinically significant drug-drug interactions and their impact on clinical outcomes in cardiovascular disease patients", Универзитет у Београду, Фармацеутски факултет, 2020

30 words / < 1% match - Internet from 09-Apr-2024 12:00AM
farfar.pharmacy.bg.ac.rs

163 words / < 1% match - Crossref
Sanja Petrović, Milena Kovačević, Sandra Vezmar Kovačević, Branislava Miljković. "Influence of patient age and sex on drug-induced liver injury caused by antiseizure medications: a disproportionality analysis of VigiBase", International Journal of Clinical Pharmacy, 2025

32 words / < 1% match - Internet
Miljković, Nenad. "Healt risk assessment in therapeutic substitution due to medicine shortages", Универзитет у Београду, Фармацеутски факултет, 2021

21 words / < 1% match - Internet
Bojanin, Dragana. "Early lipid and inflammatory markers of atherosclerosis in children with type 1 diabetes mellitus: effects of metabolic control and comorbidities", Универзитет у Београду, Фармацеутски факултет, 2020

21 words / < 1% match - Internet from 08-Apr-2023 12:00AM
nardus.mpn.gov.rs

13 words / < 1% match - Internet
Dušanović Pjević, Marija. "Analysis of the association between polymorphisms within genes which regulate fibrinolysis and extracellular matrix integrity with the effects of ischemic stroke therapy with recombinant tissue plasminogen activator", Универзитет у Београду, Медицински факултет, 2021

10 words / < 1% match - Internet from 23-Sep-2022 12:00AM
nardus.mpn.gov.rs

83 words / < 1% match - Internet from 25-Nov-2020 12:00AM
www.paragraf.rs

80 words / < 1% match - Internet from 31-Jan-2024 12:00AM
demo.paragraf.rs

61 words / < 1% match - Internet from 02-Jan-2022 12:00AM
www.janssen.com

60 words / < 1% match - Internet from 26-Dec-2024 12:00AM
rtcg.me

58 words / < 1% match - Crossref
Sanja Petrović, Milena Kovačević, Sandra Vezmar Kovačević, Branislava Miljkovic. "Drug-induced liver injury associated with the use of newer antiseizure medications in the elderly: an analysis of data from VigiBase", Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology, 2023

50 words / < 1% match - Internet from 29-Oct-2024 12:00AM
cioms.ch

49 words / < 1% match - ProQuest
Krtinić, Dane. "Uticaj Indeksa Proliferacije Ki-67 I Ćelijskih Morfometrijskih Parametara Na Efekat Hemioterapije Cisplatinom Kod Pacijentkinja Obolelih Od Karcinoma Grlića Materice", University of Nis (Serbia), 2024

33 words / < 1% match - Internet from 21-May-2019 12:00AM
www.alims.gov.rs

8 words / < 1% match - Internet from 10-Dec-2018 12:00AM
www.alims.gov.rs

---

39 words / < 1% match - Crossref
Sanja Petrović, Milena Kovačević, Sandra Vezmar Kovačević, Branislava Miljković. "Hepatotoxicity of newer antiseizure medications in children: an overview and disproportionality analysis of VigiBase", Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology, 2024

---

37 words / < 1% match - Internet from 29-Dec-2022 12:00AM
mediately.co

---

35 words / < 1% match - Internet
Radenković, Saša P.. "Evaluation of the effect of the therapy with insulin analogues on oxidative stress in patients with type 1 diabetes mellitus", Универзитет у Нишу, Медицински факултет, 2014

---

30 words / < 1% match - ProQuest
Georgievski-Brkic, Biljana. "Znacaj perfuzione kompjuterizovane tomografije endokranijuma u primeni intravenske trombolitičke terapije kod bolesnika sa akutnim ishemijskim mozdanim udarom.", University of Novi Sad (Serbia), 2020

---

25 words / < 1% match - ProQuest
Rogač, Željka R.. "Evaluacija Efekata Antiepileptičke Terapije Kod Dece šKolskog Uzrasta sa Novodijagnostikovanom Epilepsijom na Kognitivno i Psihičko Funkcionisanje i Kvalitet žIvota", University of Kragujevac (Serbia), 2024

---

16 words / < 1% match - Internet
Antić, Ivan. "Epidemiološko ispitivanje moždanog udara i kvaliteta života obolelih u opštinama Doljevac i Despotovac", Универзитет у Нишу, Медицински факултет, 2013

---

8 words / < 1% match - Internet
Nikolić, Valentina. "Uticaj genske varijabilnosti adrenergičkih receptora i citohroma P450 oksidaze na farmakokinetiku i terapijsku efikasnost beta blokatora kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom", Универзитет у Нишу, Медицински факултет, 2013

---

10 words / < 1% match - Internet
Bubić Pajić, Nataša. "Chemical and physical enharcens for dermal delivery of poorly soluble drugs: comparative study of microemulsions, solid and dissolvable microneedles", Универзитет у Београду, Фармацеутски факултет, 2020

---

8 words / < 1% match - Internet
Gligorijević, Nikola J.. "Implications of posttranslational changes of fibrinogen on its reactivity and function", Универзитет у Београду, Хемијски факултет, 2018

---

6 words / < 1% match - Internet
Radović, Ivana M.. "Self-healing hybrid nanocomposite materials", Универзитет у Београду, Технолошко-металуршки факултет, 2017

---

23 words / < 1% match - Internet from 15-Mar-2024 12:00AM
www.frontiersin.org

20 words / < 1% match - Internet from 17-Nov-2022 12:00AM
www.ffa.uni-lj.si

19 words / < 1% match - ProQuest
Maksimovic-Simovic, Marina. "Efikasnost i bezbednost leaenja obolelih od reumatoidnog artritisa TNF-alfa inhibitorima.", University of Novi Sad (Serbia), 2020

16 words / < 1% match - ProQuest
Dimitrijević, Sanja S.. "Utvrđivanje Stepena Genetičke Homozigotnosti i Varijabilnosti i Učestalost Polimorfizama TRPV1 i KCC2 Gena Kod Osoba sa Febrilnim Napadima", University of Belgrade (Serbia), 2024

16 words / < 1% match - ProQuest
Vujanovic, Ljuba. "Kontaktna senzibilizacija kod obolelih od hronicne venske insuficijencije.", University of Novi Sad (Serbia), 2020

16 words / < 1% match - Internet from 07-Sep-2022 12:00AM
www.kurir.rs

14 words / < 1% match - ProQuest
Dugalić, Stefan V.. "Komplikacije Trudnoće Opterećene Naslednom Trombofilijom Pacijentkinja i Efekti Terapije na Ishode Trudnoće", University of Belgrade (Serbia), 2024

14 words / < 1% match - ProQuest
Marinkovic, Marija. "Uticaj antiseptika i antibiotika na formiranje bakterijskog biofilma na razlicito teksturisanim silikonskim implantatima za dojku", University of Novi Sad (Serbia), 2020

14 words / < 1% match - ProQuest
Tiodorović-Živković, Danica. "Povezanost Strukturnog Obrasca, Distribucije Pigmenta i Boje Melanocitnih Nevusa Određenih Metodom Dermoskopije sa Tipom Kože i Uzrastom", University of Nis (Serbia), 2024

14 words / < 1% match - Internet from 10-Mar-2022 12:00AM
storage.googleapis.com

14 words / < 1% match - ProQuest
Čarapić, Marija R.. "Razvoj Hromatografskih Metoda za Određivanje Sadržaja, Stepena Čistoće i Retencionih Karakteristika Ziprasidona Primenom Eksperimentalnog Dizajna", University of Belgrade (Serbia), 2024

13 words / < 1% match - Internet from 29-Jul-2022 12:00AM
coek.info

12 words / < 1% match - Crossref
"INTERNATIONAL SOCIETY OF PHARMACOVIGILANCE", Drug Safety, 2013

12 words / < 1% match - ProQuest
Podolski-Renić, Ana. "Uspostavljanje Rezistentnih Tumorskih ćelijskih Linija Kao Modela Za Testiranje Novih Hemioterapeutika: Molekularna Karakterizacija Rezistencije Nastale Dugotrajnim Izlaganjem Paklitakselu", University of Belgrade (Serbia), 2023

11 words / < 1% match - ProQuest
Bosić-Živanović, Dragana. "Uticaj ftalata iz spoljašnje sredine na neke metaboličke poremećaje", University of Novi Sad (Serbia), 2023

10 words / < 1% match - Crossref
Marija Miletić, Miloš Stojanović, Milina Tančić-Gajić, Svetlana Vujović. "The great pretender: Could a pheochromocytoma manifest itself as a seizure?", Medicinski glasnik Specijalne bolnice za bolesti štitaste žlezde i bolesti metabolizma, 2023

10 words / < 1% match - Internet from 08-Sep-2023 12:00AM
journals.lww.com

10 words / < 1% match - ProQuest
Исаковић, Оливера. "Efekti Percpiranih Roditeljskih Postupaka Prilikom Korigovanja Neprimerenih ponašanja Dece na Aktuelna Uverenja o Disciplinovanju u mlađem Odraslom Dobu: Retrospektivna Studija", University of Novi Sad (Serbia), 2024

9 words / < 1% match - Publications
0042-8450, 2007

9 words / < 1% match - ProQuest
Arandelovic, Branimirka. "Potrebe za Palijativnim Zbrinjavanjem Obolelih od Multiple SklerOze, Parkinsonove Bolesti i Amiotroficne Lateralne SklerOze", University of Novi Sad (Serbia)

9 words / < 1% match - ProQuest
Babović-Stanić, Ksenija. "Kontrastom Indukovana Nefropatija kao Prediktor Akutizacije Bubrežne Insuficijencije, Komplikacija i Mortaliteta Posle Kardiohirurških Operacija", University of Novi Sad (Serbia), 2024

9 words / < 1% match - ProQuest
Ilić, Maja. "Efekat Antiemetske Terapije u Hemioterapijskom Lečenju Primarnog Karcinoma Dojke po Protokolu Fluorouracil, Adriamicin, Ciklofosfamid", University of Novi Sad (Serbia), 2024

9 words / < 1% match - ProQuest
Popević, Ljubica S.. "Kvalitet života kod bolesnika sa sarkoidozom koji imaju promene na očima", University of Belgrade (Serbia), 2024

9 words / < 1% match - Crossref
Xiaohe Xiao, Jianyuan Tang, Yimin Mao, Xiuhui Li et al. "Guidance for the clinical evaluation of traditional Chinese medicine-induced liver injury", Acta Pharmaceutica Sinica B, 2018

9 words / < 1% match - Internet from 28-Aug-2022 12:00AM
easl.eu

9 words / < 1% match - Internet from 12-Feb-2025 12:00AM
empirijskaistrazivanja.org

9 words / < 1% match - Internet from 02-Sep-2016 12:00AM
es.scribd.com

9 words / < 1% match - Internet from 09-Apr-2024 12:00AM
pubmed.ncbi.nlm.nih.gov

9 words / < 1% match - Internet from 15-Jan-2022 12:00AM
repositoriosalud.es

9 words / < 1% match - Internet from 01-Jan-2025 12:00AM
"Epilepsija", Wikipedia, sh, 2025

9 words / < 1% match - Internet from 14-Feb-2025 12:00AM
www.exponent.com

9 words / < 1% match - Internet from 07-Oct-2022 12:00AM
www.wjgnet.com

8 words / < 1% match - Crossref
Dalibor Jevtić, Slavoljub Janković, Danijela Marković, Milena Jevtić, Milan Đorđević, Aleksa Janković. "Incidence of PCT (plateletcrit) decrease in COVID-19 positive patients: Diagnostic and epidemiologic value", Opsta medicina, 2024

8 words / < 1% match - Crossref
Dragana Petrovic, Jadranka Jovic, Vladimir Djoric. "Researching the weather impact on trip generation in European cities", Tehnika, 2017

8 words / < 1% match - ProQuest
Halasi, Sabolc. "Telesna struktura i motoricki status kao prediktori kvaliteta zivota dece mladeg skolskog uzrasta.", University of Novi Sad (Serbia), 2020

8 words / < 1% match - ProQuest
Ilić, Velibor O.. "Istraživanje Determinanti Modela Kolaborativne Farmaceutske Prakse u Zdravstvenoj Zaštiti Starih Osoba U Srbiji", University of Belgrade (Serbia), 2024

8 words / < 1% match - ProQuest
Jovanovic, Nataša Nenadov. "Uticaj Epilepsije i antiepilepticnih Lekova Na Mineralnu koštanu Gustinu Odraslih Pacijenata Sa Cerebralnom Paralizom i Mentalnom Retardacijom", University of Novi Sad (Serbia)

8 words / < 1% match - ProQuest
Krljanac, Gordana. "Analiza Primene Reperfuzione Terapije u Odnosu na Procenjeni Stepen Rizika Bolesnika sa Akutnim Infarktom Miokarda sa Elevacijom st Segmenta u Srbiji", University of Belgrade (Serbia), 2024

8 words / < 1% match - ProQuest
Martać, Ljiljana D.. "Spektralna Analiza Elektrokortikalne Aktivnosti Mozga Pacova u Modelu Intoksikacije Aluminijumom", University of Belgrade (Serbia), 2023

8 words / < 1% match - ProQuest
Miladinovic, Mirjana. "Proteinska ekspresija i genska amplifikacija receptora humanog epidermalnog faktora rasta 2 (HER2) kod adenokarcinoma pluca", University of Novi Sad (Serbia), 2020

8 words / < 1% match - Crossref
Nerses Bebek. "COVID-19 ve Epilepsi: Nöbetlere, Tedaviye ve Sosyal Yaşama Etkileri", Journal of the Turkish Epilepsi Society, 2020

8 words / < 1% match - ProQuest
Nikolić, Siniša. "Rehabilitacioni tretman nakon operacije prednjeg ukrštenog ligamenta sa izokinetičkim i izotoničkim vežbanjem", University of Novi Sad (Serbia), 2023

8 words / < 1% match - ProQuest
Patic, Aleksandra. "Znacaj molekularne dijagnostike u dokazivanju virusnog gastrointestinalnog sindroma u Vojvodini", University of Novi Sad (Serbia), 2020

8 words / < 1% match - ProQuest
Plecas, Duric Aleksandra. "Poredenje efikasnosti upotrebe nazalne kanile i kiseoniake maske za lice kod primene kiseoniake terapije u postoperativnom periodu.", University of Novi Sad (Serbia), 2020

8 words / < 1% match - Crossref
Snežana Marković-Jovanović, Maja Ješić, Vlada Bojić, Aleksandar Jovanović et al. "Uticaj porođajne mase i aktuelne težine deteta na nastanak prevremenog puberteta", Praxis medica, 2020

8 words / < 1% match - Crossref
Vasilije Antic. "10.5937/mckg48-5229 = Colorectal cancer incidence variation in Serbian districts", Medicinski casopis, 2014

8 words / < 1% match - Crossref
Vesna Jovanović, Nebojša Lađević, Sandra Šipetić-Grujičić. "Risk factors for the occurrence of postoperative delirium", Zdravstvena zastita, 2023

8 words / < 1% match - ProQuest
Vitkai, Kucera Agota. "Karakteristike glasa i metodicki pristupi razvoju glasa u funkciji profesionalnih aktivnosti.", University of Novi Sad (Serbia), 2020

8 words / < 1% match - ProQuest
Zafirović, Sonja S.. "Efekat Estradiola Na Regulaciju Endotelne i Inducibilne Azot-Monoksid-Sintaze u Srcu Gojaznih Pacova", University of Belgrade (Serbia), 2023

8 words / < 1% match - Internet from 01-Dec-2019 12:00AM
afc.edu.rs

8 words / < 1% match - Internet from 09-Nov-2022 12:00AM
api.pks.rs

8 words / < 1% match - Internet from 13-Mar-2016 12:00AM
atorwithme.blogspot.com

8 words / < 1% match - Internet from 07-Feb-2021 12:00AM
cinjenice.afp.com

8 words / < 1% match - Internet from 01-Mar-2025 12:00AM
docplayer.rs

8 words / < 1% match - Internet from 30-Nov-2020 12:00AM
doczz.net

8 words / < 1% match - Internet
Arev, Marija, Dzodic, Predrag, Makreski, Petre, Janevik-Ivanovska, Emilija. "Cold labeled trastuzumab-p-SCN-Bn-DTPA and trastuzumab-p-SCN-Bn-1B4M-DTPA conjugates– preparation and spectroscopic analysis", 2018

8 words / < 1% match - Internet from 28-Apr-2016 12:00AM
folkoteka.org

8 words / < 1% match - Internet from 29-Jan-2024 12:00AM
healthdocbox.com

8 words / < 1% match - Internet from 15-Dec-2023 12:00AM
medilib.ir

8 words / < 1% match - Internet from 03-Dec-2020 12:00AM
repozitorij.pharma.unizg.hr

8 words / < 1% match - Internet from 19-Dec-2024 12:00AM
www.actamedicaportuguesa.com

8 words / < 1% match - Internet from 22-Mar-2025 12:00AM
www.istinomer.rs

8 words / < 1% match - ProQuest
Šutulović, Nikola B.. "Funkcionalne i Biohemijske Promene Centralnog Nervnog Sistema u Eksperimentalnom Modelu Hroničnog Pelvičnog Bola", University of Belgrade (Serbia), 2024

7 words / < 1% match - ProQuest
Pilipović, Ivan M.. "Kateholamini Kao Medijatori Delovanja Muških Polnih Hormona na Timopoezu", University of Belgrade (Serbia), 2024

7 words / < 1% match - Crossref
Yimin Mao, Shiwu Ma, Chenghai Liu, Xiaoyan Liu et al. "Chinese guideline for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury: an update", Hepatology International, 2024

7 words / < 1% match - Internet
Petrovic, Kosta, STOJANOVIĆ, DRAGICA, HRISTOVSKA, TALIJA, Strbac, Filip, CINCOVIĆ, MARKO. "The effect of niacin application on the development of inflammation and cholesterol metabolism in cows in early lactation", Zbornik radova Novi Sad, 2020

6 words / < 1% match - Crossref
Ahmed Khadija, Jacques Theitler, Revital Gandelman-Marton. "Seizure outcome and anti-seizure medication use in post-stroke epilepsy: A retrospective cohort study", Epilepsy Research, 2025

6 words / < 1% match - ProQuest
Dodic, Sinisa. "Optimizacija postupka revitalizacije otpadnog kvasca iz industrije piva za primenu u pekarskoj industriji", University of Novi Sad (Serbia), 2020

6 words / < 1% match - ProQuest
Eremic, Kojic Nevena. "Odnos izmedu pojedinih markera aterosklerotske bolesti i debljine intima-medija kompleksa karotidne arterije kod bolesnika sa metabolickim sindromom", University of Novi Sad (Serbia), 2020

6 words / < 1% match - ProQuest
Georgiev, Andrijana M. Milošević. "Zdravstvene Navike Studenata i Dostupnost Primarne Prevencije Arterijske Hipertenzije u Studentskoj Populaciji", University of Belgrade (Serbia), 2024

6 words / < 1% match - ProQuest
Ninkovic Mrdenovacki, Olivera. "Faktori koji uticu na postignute vrednosti krvnog pritiska osoba sa dijagnostikovanom arterijskom hipertenzijom na nivou primarne zdravstvene zastite", University of Novi Sad (Serbia), 2020

6 words / < 1% match - ProQuest
Tomašević, Tanja | Томашевић, Тања. "Efektivnost Programa Zdravstvenog Vaspitanja O Reproduktivnom Zdravlju Mladih Uzrasta 16 Godina U Vojvodini", University of Novi Sad (Serbia), 2023

6 words / < 1% match - ProQuest
Vrbanac, Maja A.. "Barijere i pokretači ženskog preduzetništva u Srbiji", Union University Nikola Tesla (Serbia), 2024

6 words / < 1% match - Crossref
Yan Liu, Hailong Li, Liang Huang, Chaomin Wan et al. "Liver injury in children: signal analysis of suspected drugs based on the food and drug administration adverse event reporting system", BMC Pediatrics, 2023

6 words / < 1% match - Internet
Pedraza Sepúlveda, Laura. "Caracterización de la hepatitis por medicamentos en la población geriátrica: Programa de farmacovigilancia proactiva por señales de laboratorio", 2021

6 words / < 1% match - Internet from 20-Nov-2020 12:00AM
idoc.pub

6 words / < 1% match - ProQuest
Живановић, Дејан | Živanović, Dejan. "Procena Znanja i Stavova o Farmakovigilanci u Populaciji Studenata Zdravstvenih Nauka u Vojvodini", University of Novi Sad (Serbia), 2022

paper text:

UNIVERZITET U BEOGRADU FARMACEUTSKI FAKULTET Sanja G. Petrović **PROCENA**

POVEZANOSTI KARAKTERISTIKA PACIJENATA I HEPATOTOKSIČNOSTI ANTIEPILEPTIKA NA OSNOVU GLOBALNE BAZE NEŽELJENIH EFEKATA LEKOVA

doktorska disertacija Beograd , 2025 **UNIVERSITY OF BELGRADE FACULTY OF** PHARMACY Sanja **G** . Petrović ASSESSMENT **OF THE ASSOCIATION BETWEEN**

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

КОМИСИЈИ ЗА ПОСЛЕДИПЛОМСКУ НАСТАВУ – ДОКТОРСКЕ СТУДИЈЕ

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ – ФАРМАЦЕУТСКИ ФАКУЛТЕТ

26.06.2025.

ПРОВЕРА ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

МАГ. ФАРМ. САЊЕ ПЕТРОВИЋ

Коришћењем програма *iThenticate* у Универзитетској библиотеци Светозар Марковић извршена је провера оригиналности докторске дисертације *Процена повезаности карактеристика пацијената и хепатотоксичности антиепилептика на основу глобалне базе нежељених ефеката лекова* кандидата маг. фарм. Сање Петровић.

Добијена вредност за *similarity index* износи 9% и последица је коришћења личних имена, цитата, конструкција коришћених у опису методологије и фраза које се уобичајено користе у описивању и тумачењу резултата истраживања, терминологије карактеристичне за област истраживања, тачно дефинисаних назива и општих појмова и података, примењених статистичких метода, библиографских података, као и претходно публикованих резултата докторандових истраживања (који су проистекли из докторске дисертације), што је све у складу са чланом 9 Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду.

Највећа појединачна подударност је 1% или <1%.

На основу свега изнетог, а у складу са чланом 8. став 2. Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду, изјављујем да извештај указује на оригиналност докторске дисертације кандидата маг. фарм. Сање Петровић, те се прописани поступак припреме за њену одбрану може наставити.

Ментор:

Др сц. Бранислава Миљковић, редовни професор
Универзитет у Београду - Фармацеутски факултет,
Катедра за фармакокинетику и клиничку фармацију

Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology

ISSN: (Print) (Online) Journal homepage: www.tandfonline.com/journals/iemt20

Drug-induced liver injury associated with the use of newer antiseizure medications in the elderly: an analysis of data from VigiBase

Sanja Petrović, Milena Kovačević, Sandra Vezmar Kovačević & Branislava Miljkovic

To cite this article: Sanja Petrović, Milena Kovačević, Sandra Vezmar Kovačević & Branislava Miljkovic (2023) Drug-induced liver injury associated with the use of newer antiseizure medications in the elderly: an analysis of data from VigiBase, Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology, 19:3, 175-183, DOI: 10.1080/17425255.2023.2203859

To link to this article: https://doi.org/10.1080/17425255.2023.2203859

EXPERT OPINION ON DRUG METABOLISM & TOXICOLOGY
2023, VOL. 19, NO. 3, 175–183
https://doi.org/10.1080/17425255.2023.2203859

Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

ORIGINAL RESEARCH

Drug-induced liver injury associated with the use of newer antiseizure medications in the elderly: an analysis of data from VigiBase

Sanja Petrović [a], Milena Kovačević [b], Sandra Vezmar Kovačević [b] and Branislava Miljkovic [b]

[a]PrimeVigilance d.o.o, Belgrade, Serbia; [b]Department of Pharmacokinetics and Clinical Pharmacy, University of Belgrade – Faculty of Pharmacy, Belgrade, Serbia

ABSTRACT

Background: Data on drug-induced liver injury (DILI) caused by newer antiseizure medications (ASMs) in the elderly are scarce and mainly come from literature case reports. We analyzed Individual Case Safety Reports (ICSRs) of DILI in elderly patients treated with newer ASMs reported to VigiBase.

Research design and methods: Empirica™ Signal software was used to retrieve ICSRs reported to VigiBase up to 31 December 2021 and to calculate Empirical Bayesian Geometric Mean and corresponding 90% confidence intervals (EB05, EB95) for each drug-event pair. EB05 > 2, $N > 0$ was considered a signal. Analysis by age subgroups and gender was performed to assess the influence of these factors on ICSR characteristics and identified signals.

Results: There were 1399 ICSRs reporting 1947 events of hepatotoxicity. 56.97% of the reports were reported in females, 67.05% were serious, and 3.36% resulted in death. For one or more events of hepatotoxicity, signals were detected for lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, topiramate, and zonisamide. Age- and gender-biased reporting frequency was identified for topiramate-induced hyperammonemia, with disproportionally higher reporting frequency in ≥75-year-old male patients.

Conclusions: The results of our study indicate differences among newer ASMs in their potential to cause DILI in the elderly. Further studies are needed to confirm the associations identified in this study.

ARTICLE HISTORY
Received 10 November 2022
Accepted 13 April 2023

KEYWORDS
Anticonvulsants; drug-induced liver injury; elderly; hepatotoxicity; pharmacovigilance; signal detection

1. Introduction

Elderly patients, usually defined as individuals aged 65 years or older, are currently the group of patients with the highest incidence of epilepsy [1]. Based on Medicare data, the estimated incidence of epilepsy in the elderly population is 241/100,000 in the United States [2]. In the United Kingdom, annual incidence rate is estimated to be 85.9/100,000 in those between 65 and 69 years, and more than 135/100,000 in those older than 80 [3]. Antiseizure medications (ASMs) represent the mainstay of treatment. Over the last three decades, several newer ASMs have been approved. Considering comparable efficacy between older- and newer-generation ASMs, their adverse-effects profile and potential for drug–drug interactions mainly guide the choice of initial treatment [4]. Among adverse effects, drug-induced liver injury (DILI) is the potential complication of ASM therapy.

DILI refers to damage of the liver caused by drugs encompassing a wide variety of phenotypes, ranging from asymptomatic biochemical abnormalities to acute liver failure [5]. The majority of hepatotoxic reactions associated with drugs are idiosyncratic and, although rare, can lead to serious complications [6]. Previous studies showed that DILI resulted in death or liver transplantation in 4–11% of cases, whereas DILI resulted in chronic liver disease in 7–17% of cases [6]. When patients who underwent liver transplantation in the United States between 1990 and 2002 were analyzed, phenytoin and valproic acid were among the most common causes [7]. However, recent data showed that overall liver injury due to ASM therapy significantly decreased over the last two decades ($p = 0.01$), probably due to the decreased use of older ASMs [8]. Although newer ASMs appear to be better tolerated and have lower hepatotoxic potential, cases of both mild and severe DILI have been reported with this group of agents [9].

The mechanism underlying idiosyncratic hepatotoxicity is not yet fully understood, but several potentially contributing factors have been identified. Along with drug-related risk factors, patient characteristics, such as age, gender, genetics, and underlying diseases, may determine someone's predisposition to DILI, as well as DILI phenotype, severity, and outcome [10]. In a prospective study from Iceland, a clear correlation between incidence of DILI and age was observed; age-standardized incidence increased from 12.6/100,000 in those aged 25–39 years to 41/100,000 in those 80 years of age or older [11]. To account for age, Roussel Uclaf Causality Assessment Method scale adds one point to the score for those older than 55 years of age [12]. However, analysis of the Spanish DILI Registry failed to confirm the validity of this cutoff point and modifications were proposed [13]. They, however, confirmed previous findings that age is a strong determinant of DILI phenotype, with older patients being more likely to develop cholestatic type of liver injury [13–15].

CONTACT Milena Kovačević milenak@pharmacy.bg.ac.rs Department of Pharmacokinetics and Clinical Pharmacy, University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, Vojvode Stepe 450, Belgrade 11000, Serbia

Supplemental data for this article can be accessed online at https://doi.org/10.1080/17425255.2023.2203859

When it comes to gender, several studies described association between female gender and poor DILI outcome [13,16].

Taking into account that DILI can be reversed if the offending drug is discontinued and that many drugs cause liver injury with characteristic 'signature' [6], it is important to identify drugs with hepatotoxic potential, as well as to characterize patterns of hepatotoxicity caused by a specific drug. For the drugs with lower incidence of hepatotoxicity, the potential for DILI usually cannot be recognized based on the data from preclinical studies and clinical trials. Furthermore, elderly patients are often excluded from clinical trials or are underrepresented. Given a higher number of patients exposed to the drug after its approval, the hepatotoxic potential of the drug is often first recognized based on post-marketing data [17]. That makes reporting systems of adverse drug events (ADEs), such as VigiBase, the World Health Organization global database of reported potential side effects of medicinal products, developed and maintained by Uppsala Monitoring Centre [18], a valuable source of information.

With an aging population, the prevalence of both epilepsy and DILI in the elderly is expected to increase [19,20]. Considering a rising preference to prescribe newer ASMs in this population [21–23], it is worthy to focus on hepatotoxic potential of this group of agents. By using data available in VigiBase, we aimed to characterize Individual Case Safety Reports (ICSRs) of DILI reported in elderly patients treated with newer ASMs and to detect disproportional increase in reporting frequency, hereafter also referred to as a signal. Data were analyzed by age subgroups and gender to study the influence these factors had on ICSR characteristics and generated signals.

2. Methods

This study is a retrospective, signal detection pharmacovigilance analysis of hepatotoxicity-related ADEs associated with the use of newer ASMs in the elderly. Ethical approval was not needed for this non-interventional study as it was conducted using anonymized health-related data.

The analysis was performed using data from VigiBase, involving only patients aged ≥65 years. Deduplicated ICSRs recorded in VigiBase and released in the fourth quarter of 2021 were accessed using Empirica™ Signal software, Version 9.1 (Oracle Corporation, Redwood Shores, CA). The drugs recorded on the reports have been coded according to WHODrug and the following newer ASMs were included in the search: brivaracetam, eslicarbazepine, felbamate, gabapentin, lacosamide, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, perampanel, pregabalin, tiagabine, topiramate, vigabatrin, and zonisamide. Stiripentol and rufinamide were not included because of their approved use in infants and children with Dravet and Lennox – Gastaut syndrome, respectively. Of note, we only searched for cases in which newer ASMs were marked as suspected/interacting drugs and concomitant medications were not analyzed.

The Preferred Term (PT) classification hierarchy of the Medical Dictionary for Regulatory Activity (MedDRA; version 24.0) was used to identify events of hepatotoxicity.

The case reports were summarized using descriptive statistics. Information on age, gender, report type, reporter, seriousness of the report, seriousness criteria, suspected/interacting drug, and ADEs, including outcome of ADEs and outcome of dechallenge, if applicable, were collected. If two or more ADEs were coded under the same PT in the same case, they were counted only once.

To assess associations between ASMs and hepatotoxicity-related ADEs, disproportionality analysis was used. This method compares observed ADE count to the count that would be expected if occurrences of drugs and events in reports were independent. There are several disproportionality analysis methods that can be used. In the present study, disproportionality analysis was conducted using the Multi-item Gamma Poisson Shrinker algorithm which estimates Empirical Bayesian Geometric Mean (EBGM) and its lower 5% (EB05) and upper 95% (EB95) confidence limits. Empirica Signal software calculates EBGM scores taking sample size into account and stratifying data by age group, gender (male, female, and unknown), and report year, to adjust for background differences in relative reporting ratios by these variables. In signal detection activities, EB05 is typically used instead of EBGM for extra conservatism, to reduce false-positive results [24]. We used the commonly applied threshold of $EB05 > 2$, $N > 0$ to detect a disproportional increase in reporting frequency [25]. $EB05 > 2$ suggests that a particular drug–ADE pair occurs more than twice the expected rate, based on the data in the database.

To further evaluate generated signals, disproportionality analyses for two age subgroups (65–74 years and ≥75 years) and genders were performed. ASMs associated with an increased reporting frequency of hepatotoxicity-related ADEs in one subgroup were identified by EB05 for that subgroup higher than EB95 for the other subgroup (65–74 years old vs. ≥75 years old and female vs. male patients).

3. Results

Up until 31 December 2021, there was a total of 68,262 ICSRs referring to ADEs associated with the use of newer ASMs in the elderly. Of these, 1399 case reports included hepatotoxicity-related ADEs (PTs related to hepatotoxicity are provided in Supplementary Table S1). Higher number of reports was reported in females (56.97%) compared to males, with even distribution between patients aged 65–74 years and ≥75 years (Table 1).

Most of the reports were from spontaneous sources (92.42%) and notified by health care professionals (86.06%). Out of 1399 case reports, 938 (67.05%) were serious, with caused/prolonged hospitalization, other, and unknown being the most frequently reported seriousness criteria. Death (either due to hepatotoxicity- or non-hepatotoxicity-related ADE) was reported in 47 (3.36%) case reports.

The most common suspect drugs in the analyzed cases were pregabalin, levetiracetam, gabapentin, lamotrigine, and oxcarbazepine. In half of the cases (50.60%), there were two or more suspected/interacting drugs reported. The most frequently reported other drugs (drugs not classified as newer ASMs) in these cases were paracetamol ($n = 79$), atorvastatin

Table 1. Characteristics of individual case safety reports.

Characteristics	≥65 Years Old N = 1399		65–74 Years Old N = 686		≥75 Years Old N = 713		Female N = 797		Male N = 595	
Age	*N*	%	*N*	%	*N*	%	*N*	%	*N*	%
65–74	686	49.04	686	100	0	0	359	45.04	323	54.29
≥75	713	50.96	0	0	713	100	438	54.96	272	45.71
Gender										
Female	797	56.97	359	52.33	438	61.43	797	100	0	0
Male	595	42.53	323	47.08	272	38.15	0	0	595	100
Unknown	7	0.50	4	0.58	3	0.42	0	0	0	0
Report type										
Spontaneous	1293	92.42	627	91.40	666	93.41	753	94.48	533	89.58
Report from study	49	3.50	26	3.79	23	3.23	25	3.14	24	4.03
Post Marketing Surveillance/Special monitoring	1	0.07	0	0.00	1	0.14	1	0.13	0	0.00
Other/Unknown	56	4.00	33	4.81	23	3.23	18	2.26	38	6.39
Reporter										
Health Care Professionals[a]	1204	86.06	572	83.38	632	88.64	684	85.82	514	86.39
Non-Health Care Professionals[b]	88	6.29	53	7.73	35	4.91	63	7.90	25	4.20
Unknown	107	7.65	61	8.89	46	6.45	50	6.27	56	9.41
Case seriousness										
Serious	938	67.05	470	68.51	468	65.64	539	67.63	395	66.39
Non-serious	344	24.59	153	22.30	191	26.79	198	24.84	143	24.03
Unknown	117	8.36	63	9.18	54	7.57	60	7.53	57	9.58
Number of suspected/interacting drugs										
1	691	49.40	336	48.98	355	49.79	395	49.56	292	49.08
2	300	21.44	152	22.16	148	20.76	161	20.20	137	23.03
≥3	408	29.16	198	28.86	210	29.45	241	30.24	166	27.90
The most commonly implicated ASMsc										
Pregabalin	395	28.23	198	28.86	197	27.63	250	31.37	142	23.87
Levetiracetam	380	27.16	178	25.95	202	28.33	183	22.96	197	33.11
Gabapentin	309	22.09	155	22.59	154	21.60	181	22.71	125	21.01
Lamotrigine	166	11.87	79	11.52	87	12.20	109	13.68	56	9.41
Oxcarbazepine	86	6.15	40	5.83	46	6.45	51	6.40	35	5.88

NOTE: [a]Health care professionals include physicians, pharmacists, and other healthcare professionals; [b]Non-health care professionals include consumers/non-healthcare professionals and lawyers; [c]More than one suspected/interacting drug could be reported in one case report. Only ASMs reported in more than 5% of the cases are listed in the table. ASM: Antiseizure Medication; *N*: number of cases.

Table 2. Characteristics of hepatotoxicity-related ADEs.

Characteristics	≥65 Years Old N = 1947		65–74 Years Old N = 947		≥75 Years Old N = 1000		Female N = 1107		Male N = 836	
ADE[a]	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Hepatic enzyme increased	234	12.02	121	12.78	113	11.30	130	11.74	102	12.20
Hepatic function abnormal	209	10.73	103	10.88	106	10.60	98	8.85	112	13.40
Alanine aminotransferase increased	145	7.45	72	7.60	73	7.30	93	8.40	53	6.34
Aspartate aminotransferase increased	129	6.63	62	6.55	67	6.70	80	7.23	49	5.86
Gamma-glutamyltransferase increased	128	6.57	65	6.86	63	6.30	79	7.14	49	5.86
Cholestasis	117	6.01	52	5.49	65	6.50	69	6.23	48	5.74
Hepatic cytolysis	111	5.70	54	5.70	57	5.70	69	6.23	41	4.90
Liver function test abnormal	89	4.57	44	4.65	45	4.50	57	5.15	31	3.71
Blood alkaline phosphatase increased	85	4.37	41	4.33	44	4.40	48	4.34	37	4.43
Hepatitis	85	4.37	40	4.22	45	4.50	53	4.79	32	3.83
Jaundice	76	3.90	36	3.80	40	4.00	37	3.34	38	4.55
Transaminases increased	73	3.75	37	3.91	36	3.60	37	3.34	36	4.31
Drug-induced liver injury	56	2.88	34	3.59	22	2.20	35	3.16	22	2.63
Hepatic failure	45	2.31	22	2.32	23	2.30	23	2.08	22	2.63
Hepatitis cholestatic	42	2.16	20	2.11	22	2.20	27	2.44	15	1.79
Outcome										
Died – reaction may be contributory	15	0.77	10	1.06	5	0.50	5	0.45	10	1.20
Died – unrelated to reaction	1	0.05	0	0.00	1	0.10	0	0.00	1	0.12
Fatal	57	2.93	17	1.80	40	4.00	30	2.71	27	3.23
Not recovered/not resolved	250	12.84	125	13.20	125	12.50	153	13.82	97	11.60
Recovered/resolved	687	35.29	329	34.74	358	35.80	393	35.50	296	35.41
Recovered/resolved with sequelae	11	0.56	5	0.53	6	0.60	5	0.45	6	0.72
Recovering/resolving	411	21.11	182	19.22	229	22.90	215	19.42	196	23.44
Unknown	515	26.45	279	29.46	236	23.60	306	27.64	203	24.28
Dechallenge Action-Drug withdrawn	992	50.95	433	45.72	559	55.90	570	51.49	419	50.12
Effect unknown	154	15.52	83	19.17	71	12.70	84	14.74	69	16.47
Fatal	21	2.12	4	0.92	17	3.04	13	2.28	8	1.91
No effect observed	117	11.79	55	12.70	62	11.09	82	14.39	35	8.35
Reaction abated	700	70.56	291	67.21	409	73.17	391	68.60	307	73.27

NOTE: [a]One case report may comprise several ADEs. Only the most frequently reported ADEs (≥2%) are listed in the table. ADE: Adverse Drug Event; *N*: number of ADEs.

($n = 49$), valproic acid ($n = 44$), and tramadol ($n = 39$). The most frequent combinations were pregabalin/paracetamol ($n = 37$), gabapentin/paracetamol ($n = 27$), pregabalin/tramadol ($n = 26$), and levetiracetam/valproic acid ($n = 23$).

As shown in Table 2, there were 1947 hepatotoxicity-related ADEs reported in 1399 cases (one case report may comprise several ADEs). Of these, the most frequently reported were Hepatic enzyme increased, Hepatic function abnormal, and Alanine aminotransferase increased.

The outcome was favorable (resolved or resolving) for more than half of the reported ADEs (56.40%), whereas fatal outcome or death to which hepatotoxicity-related ADE might have contributed were reported for 72 (3.70%) ADEs.

Fifty-seven events with fatal outcome were reported in 47 cases. Most of these cases (33, 70.21%) were reported in patients aged 75 years or older and had almost equal gender distribution (25 of 47 cases were reported in females). The most frequently reported events with fatal outcome were Acute hepatic failure ($n = 8$), Hepatic failure ($n = 8$), and Hepatitis fulminant ($n = 7$). In 33 cases (70.21%), there were more than one suspected/interacting drug reported. Of newer ASMs, pregabalin ($n = 18$), levetiracetam ($n = 14$), and gabapentin ($n = 7$) were the most frequent suspects. Levetiracetam/valproic acid ($n = 3$) and pregabalin/loxoprofen/famciclovir ($n = 3$) were the most frequently reported combinations.

One or more suspected/interacting ASMs were withdrawn for 992 (50.95%) ADEs, leading to favorable outcome (reaction abated) for 70.56% of the events. Fatal dechallenge outcome and no effect observed were reported for 21 (2.12%) and 117 (11.79) ADEs, respectively, with no effect observed being slightly more prevalent among females compared to males (14.39% vs. 8.35%).

Using EB05 > 2, $N > 0$ as a threshold, signals were detected for five newer ASMs. Levetiracetam was disproportionally associated with nine PTs, with the highest EBGM value of 5.98 for Cholestasis, followed by 5.96 for Hepatic cytolysis and 5.61 for Hepatic enzyme increased. Lamotrigine was disproportionally associated with two PTs (Cholestasis and Hepatic cytolysis), whereas oxcarbazepine, topiramate, and zonisamide were associated with one PT each. Data mining results for detected signals are presented in Table 3.

Disproportionality data by age subgroups and gender are presented in Table 4. As shown in the table, age- and gender-biased reporting frequency was detected for topiramate-induced hyperammonemia, with disproportionally higher reporting frequency in ≥75-year-old male patients.

For the 14 detected signals, evolution of signal scores over time (from 2007 to 2021) is presented in Figure 1. The signal threshold was first reached in 2011 by oxcarbazepine-associated gamma-glutamyltransferase increased, while lamotrigine-associated cholestasis and hepatic cytolysis reached the signal threshold in 2020 and 2021, respectively.

4. Discussion

This study provides an overview and disproportionality analysis of hepatotoxicity-related ADEs in elderly patients treated with newer ASMs. Recently, one study investigated reports of DILI attributed to all ASMs and reported to the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System [26]. To our knowledge, this is the first study of this type focusing on the elderly and presenting data by two age subgroups and gender. Based on 1399 case reports in VigiBase, a higher number of reports was reported for females, more reports were serious, and 3.36% resulted in death. In cases of hepatotoxicity-related ADEs with fatal outcome, there was a prevalence of older age subgroup. For one or more hepatotoxicity-related ADEs, signals were detected for lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, topiramate, and zonisamide. Further analysis by age subgroups and gender showed disproportionally higher reporting of topiramate-induced hyperammonemia among ≥75-year-old male patients.

4.1. Patients' demographic and clinical characteristics

Although one study showed that VigiBase has more ICSRs reported for women than men in general [27] and the pattern seen in our study may not be attributable to DILI alone, a higher number of DILI reports in females is in accordance

Table 3. Disproportionality for hepatotoxicity-related ADEs associated with the use of newer ASMs in the elderly.

ASM	ADE	*N*	EBGM (90% CI)
Lamotrigine	Cholestasis	16	3.36 (2.20, 4.96)
	Hepatic cytolysis	16	3.79 (2.48, 5.60)
Levetiracetam	Acute hepatic failure	9	3.62 (2.05, 6.04)
	Cholestasis	35	5.98 (4.48, 7.86)
	Gamma-glutamyltransferase increased	24	3.58 (2.53, 4.94)
	Hepatic cytolysis	35	5.96 (4.47, 7.83)
	Hepatic enzyme increased	94	5.61 (4.72, 6.63)
	Hepatic function abnormal	60	2.99 (2.41, 3.68)
	Hepatitis acute	10	3.57 (2.08, 5.81)
	Liver function test abnormal	24	3.02 (2.14, 4.17)
	Mixed liver injury	8	5.52 (2.84, 12.09)
Oxcarbazepine	Gamma-glutamyltransferase increased	18	4.28 (2.87, 6.19)
Topiramate	Hyperammonaemia	7	30.88 (10.48, 60.53)
Zonisamide	Hepatic function abnormal	17	6.50 (4.20, 10.14)

NOTE: ADE: Adverse Drug Event; ASM: Antiseizure Medication; CI: Confidence Interval; EBGM: Empirical Bayesian Geometric Mean; *N*: number of cases. .

Table 4. Disproportionality for hepatotoxicity-related ADEs associated with the use of newer ASMs in the elderly by age subgroups and gender.

		65–74 Years Old		≥75 Years Old		Female		Male	
ASM	ADE	*N*	EBGM (90% CI)	*N*	EBGM (90% CI)	*N*	EBGM (90% CI)	*N*	EBGM (90% CI)
Lamotrigine	Cholestasis	5	1.91 (0.89, 3.69)	**11**	**3.73 (2.23, 5.95)**	10	3.12 (1.82, 5.06)	6	2.55 (1.27, 4.70)
	Hepatic cytolysis	6	2.50 (1.25, 4.61)	**10**	**3.76 (2.19, 6.12)**	**11**	**3.60 (2.15, 5.73)**	4	2.06 (0.87, 4.27)
Levetiracetam	Acute hepatic failure	2	1.26 (0.39, 3.28)	**7**	**4.37 (2.25, 8.10)**	2	1.39 (0.43, 3.60)	**7**	**4.03 (2.10, 7.26)**
	Cholestasis	**18**	**6.65 (4.33, 10.34)**	**17**	**4.31 (2.85, 6.31)**	**19**	**5.75 (3.86, 8.40)**	**16**	**4.75 (3.10, 7.06)**
	Gamma-glutamyltransferase increased	**14**	**3.67 (2.33, 5.57)**	10	2.67 (1.56, 4.33)	**15**	**3.93 (2.53, 5.88)**	9	2.45 (1.39, 4.08)
	Hepatic cytolysis	**21**	**7.96 (5.19, 12.71)**	**14**	**3.59 (2.28, 5.44)**	**18**	**5.21 (3.48, 7.62)**	**17**	**5.22 (3.44, 7.69)**
	Hepatic enzyme increased	**47**	**4.96 (3.88, 6.27)**	**47**	**5.76 (4.50, 7.29)**	**45**	**5.18 (4.03, 6.58)**	**49**	**5.54 (4.36, 6.97)**
	Hepatic function abnormal	24	2.27 (1.60, 3.12)	**36**	**3.50 (2.64, 4.56)**	**27**	**3.33 (2.41, 4.52)**	33	2.60 (1.94, 3.43)
	Hepatitis acute	4	2.24 (0.96, 4.64)	6	3.27 (1.62, 6.06)	6	3.31 (1.64, 6.12)	4	2.26 (0.96, 4.69)
	Liver function test abnormal	8	1.75 (0.96, 2.99)	**16**	**3.83 (2.51, 5.67)**	12	2.72 (1.67, 4.25)	12	2.82 (1.72, 4.41)
	Mixed liver injury	2	1.89 (0.58, 4.96)	**6**	**5.25 (2.36, 15.07)**	4	3.38 (1.41, 7.45)	4	3.56 (1.47, 7.91)
Oxcarbazepine	Gamma-glutamyltransferase increased	**11**	**4.00 (2.39, 6.39)**	7	3.02 (1.58, 5.36)	8	2.77 (1.52, 4.73)	**10**	**4.73 (2.73, 7.83)**
Topiramate	Hyperammonaemia	2	2.08 (0.63, 5.54)	**5**	**71.49 (30.55, 147.62)** *	1	1.21 (0.25, 4.06)	**6**	**56.69 (26.37, 109.70)** *
Zonisamide	Hepatic function abnormal	**8**	**4.29 (2.32, 7.51)**	**9**	**5.68 (3.05, 11.34)**	5	3.09 (1.44, 6.02)	**12**	**6.89 (3.96, 13.01)**

NOTE: Asterisk indicates ADE-ASM combination for which reporting frequency is disproportionally higher in one subgroup (i.e. EB05 for that subgroup is higher than EB95 for the other subgroup). Bold indicates signal of disproportionate reporting in respective subgroup. ADE: Adverse Drug Event; ASM: Antiseizure Medication; CI: Confidence Interval; EBGM: Empirical Bayesian Geometric Mean; *N*: number of cases. .

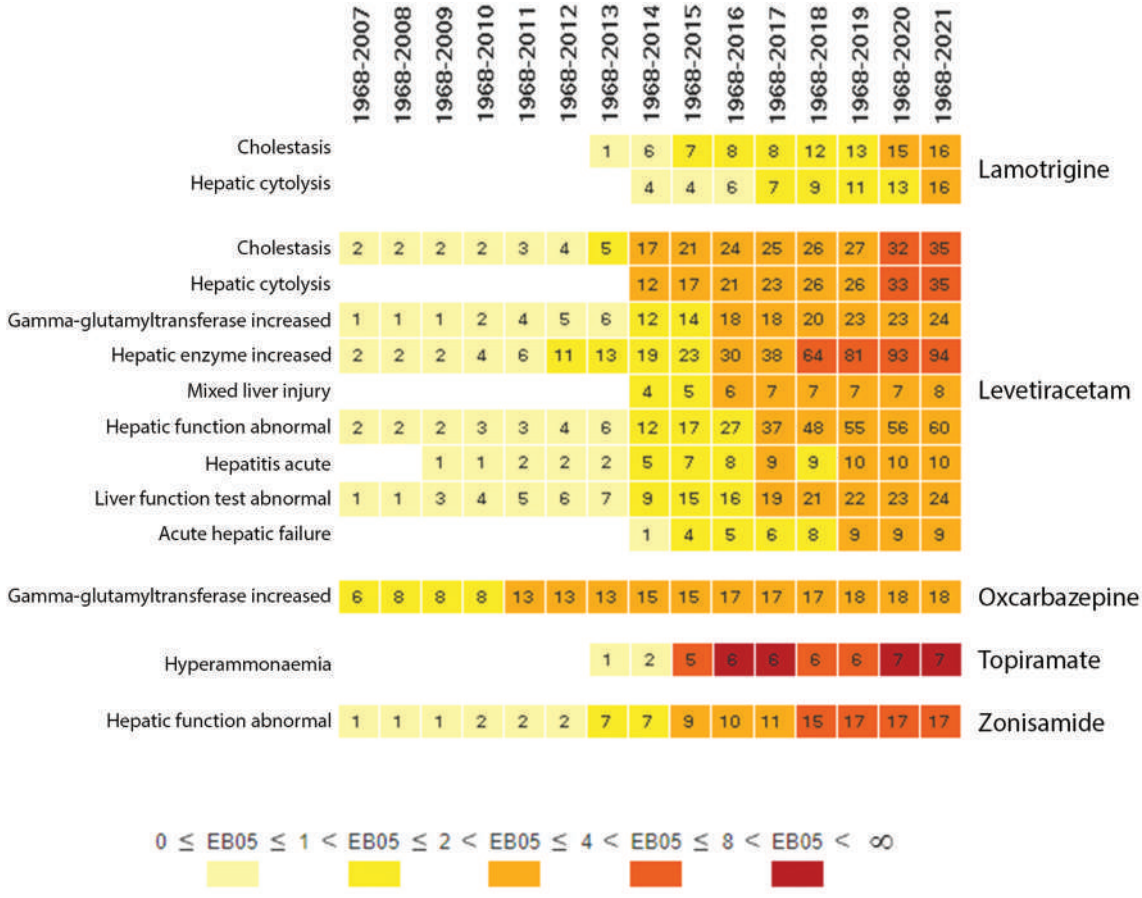

Figure 1. Time trend of signals of hepatotoxicity-related adverse drug events associated with the use of newer antiseizure medications in the elderly.

Note: Rows represent different adverse drug event terms, grouped for each drug. Columns represent cumulative yearly results, starting with the period 1968–2007. Orange-scale indicates signal-score strength. Number in each cell represents number of reports mentioning the drug and the event as of the corresponding point in time. EB05: lower limit of 90% confidence interval of empirical Bayesian geometric mean.

with some previous studies [28–30]. One recent analysis [31] showed relatively equal gender distribution in elderly DILI patients (54.4% females) with increasing proportion of females in those 75 years of age or older (58.63%), a pattern similar to that seen in our study. In addition, population-based study from French reported similar incidence of DILI between genders in patients up to 50 years of age, whereas for the older group, the incidence was two times higher for women compared to men [32]. However, data from Spanish DILI registry and Iceland population-based study did not confirm this increase in DILI incidence for older women [11,16].

While it is currently unclear if women have a higher susceptibility to all-cause DILI, it has been shown they may be more susceptible to DILI caused by specific drugs [33]. Also, females are more likely than males to have more severe injury and progress to acute liver failure [15,20,34]. In the Spanish DILI Registry, female gender and hepatocellular injury were independent predictors of liver-related death and transplantation [16]. However, in our study, both number of serious cases and number of fatal ADEs were equally distributed between genders. The difference between genders was noticed for the outcome once the drug was withdrawn; more events with unfavorable outcome (fatal/no effect observed) were reported for females compared to males (16.67% vs. 10.26%).

Similarly to the rate observed in a prospective pharmacovigilance study [31], death was reported in 3.36% of the cases. It has been suggested that impaired rate of liver regeneration related to aging may lead to more severe consequences of DILI in the elderly [5]. In addition, it may be that higher comorbidity burden and/or presence of preexisting liver disease put the elderly at a higher risk of DILI mortality [20,35]. As shown previously, model for end-stage liver disease score and comorbidity burden in patients with suspected DILI were associated with both liver-related and overall mortality [20,36]. In our study, there were 57 fatal events reported in 47 cases, with the higher number of cases (70.21%) reported in patients 75 years of age or older. However, the medical history was not available and therefore we were unable to determine if the patients from the older subgroup had higher rate of liver and/or non-liver diseases that predisposed them to worse outcome.

Additional reasons for advanced age to be considered as a risk factor for DILI are commonly presented polypharmacy and accompanied drug–drug interactions. A population-based case-control study from the United Kingdom showed that the risk of developing DILI was increased by a factor of six when a combination of two or more hepatotoxic drugs was present [37]. Moreover, a recent cross-sectional study found that patients with epilepsy took an average of 5.3 medications, with both age and number of chronic conditions increasing this number [38]. In the present study, in half of the cases across all subgroups there was one suspected drug that led to DILI. In the remaining cases, there were two or, more frequently, more than two implicated agents. Therefore, DILI related to polypharmacy and concurrent use of multiple hepatotoxic drugs is of particular concern in elderly patients treated with newer ASMs.

4.2. Newer ASMs associated with DILI

Among 899 subjects from the Drug Induced Liver Injury Network Prospective Study who had definite, highly likely, or probably DILI, newer ASMs were the cause in 15 cases [35]. Lamotrigine was the cause in most of these cases ($n = 9$), followed by gabapentin ($n = 3$), topiramate ($n = 2$), and pregabalin ($n = 1$). In our analysis, gabapentin and pregabalin were among the most frequently implicated agents; however, statistical score did not reach the threshold suggesting disproportional increase in reporting frequency for any of the hepatotoxicity-related ADEs. Disproportional increase in reporting frequency was detected for lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, topiramate, and zonisamide.

Clinically apparent hepatotoxicity from lamotrigine has been described and is estimated to occur in one in 2,000 −10,000 treated patients [39,40]. Hepatotoxicity is typically hepatocellular and may occur as part of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms [9,17,41]. In the present study, lamotrigine was disproportionally associated with hepatic cytolysis but also with cholestasis. Cholestasis may be attributed to the population studied as older age was found to be a predictor of cholestatic injury [13–15,20]. Actually, the best cutoff point for increased odds of cholestatic DILI was 65 years [20].

Levetiracetam is often regarded as the drug of choice in patients with liver disease due to its safety and lack of significant pharmacokinetic interactions [9]. However, since its approval for use and widespread availability, cases ranging from mild liver injury to severe hepatotoxicity or liver failure have been reported [42–44]. In our analysis, levetiracetam was disproportionally associated with acute hepatic failure and eight other hepatotoxicity-related ADEs, encompassing all three types of DILI: cholestatic, hepatocellular, and mixed liver injury. Further analysis of the cases reporting acute hepatic failure revealed that seven of nine cases concerned ≥75-year-old male patients (data not shown), suggesting that monitoring of liver function may be particularly useful in this group of patients. The exact mechanism underlying this toxic effect of levetiracetam is not well understood, but it is likely to be a hypersensitivity reaction [44]. Considering that our findings might have been confounded by levetiracetam use in patients with preexisting liver disease, further studies are needed to characterize levetiracetam hepatotoxicity and to determine which patients are at risk.

Oxcarbazepine, zonisamide, and topiramate have rarely been linked to hepatotoxicity. Increased liver enzymes were reported in less than 2% and in 2–4% of patients treated with oxcarbazepine and zonisamide, respectively [45,46]. Our study suggests signal of disproportionate reporting for oxcarbazepine-induced increase in gamma-glutamyltransferase, however, gamma-glutamyltransferase is a nonspecific marker of liver toxicity and is often elevated during treatment with ASMs [46]. When it comes to topiramate, clinically apparent hepatotoxicity is quite rare in patients on monotherapy. As topiramate may increase the risk of other anticonvulsant hepatotoxicity, DILI usually arises in patients receiving multiple other ASMs [40]. Specifically, hyperammonemia due to

valproate therapy is more common when valproate is combined with topiramate than when used alone (0.6% vs. 0.06%) [47,48]. This is in line with our study; five of the seven cases reporting hyperammonemia during topiramate treatment also included valproic acid. Four of these five cases concerned ≥75-year-old male patients (data not shown) which, along with the disproportionality data by age subgroups and gender, suggests that clinicians should pay special attention to male patients 75 years of age or older, especially when topiramate is co-administered with valproic acid.

Even though gabapentin, lamotrigine, and levetiracetam have shown firm evidence supporting their efficacy in elderly patients [49,50], increased use of newer ASMs in this population has been relatively delayed [21,50–52]. Moreover, some studies suggest phenytoin, carbamazepine, and valproic acid are still most preferred [51,53]. The time trend cumulative analysis of detected signals showed that most of them reached the signal threshold after 2014 and then persisted throughout the analyzed period. We may suspect that the observed time trend reflects a rising prescription of newer ASMs to elderly patients but also highlights the time needed for rare events to be detected.

4.3. Study limitations

Our study has several limitations. A major limitation is that reporting systems of ADEs, such as VigiBase, depend on voluntarily reporting and are therefore subject to reporting bias; there is a risk of underreporting or selective reporting [54]. The number of reports received for a specific drug may be influenced by several factors, such as prescription patterns, recent publication of an ADE in the literature, media safety alerts, and the nature of the ADE. Data available on case level vary, and missing data could bias the results. In addition, duplication of reports can occur. Even though suspected duplicate reports were excluded by using standardized algorithm [55], not all duplicates can be captured by this algorithm. Also, due to the possible influence of comedication and/or comorbidity, a direct causal relationship between a drug and an ADE cannot be assumed. Therefore, data mining of these systems should only be used as exploratory tool to detect signals and generate hypothesis. Once a signal is detected, it must be verified, meaning that other sources of safety data (e.g. clinical trials and literature) must be analyzed to confirm if the signal is clinically significant. Despite these limitations, spontaneous adverse event reporting systems remain an important and valuable source to obtain information from real-world use of marketed drugs. Disproportionality analysis of these systems is a validated method for drug safety research and signal detection activities [56]. Moreover, signals generated using the threshold used in this study are shown to have high enough specificity to be further investigated [57].

5. Conclusion

The results of our study indicate differences among newer ASMs in their potential to cause DILI in the elderly. Namely, for one or more events of hepatotoxicity, signals were detected for lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, topiramate, and zonisamide. Levetiracetam was responsible for most of these signals, showing associations with all three types of liver injury. Analysis by age subgroups and gender revealed that ≥75-year-old male patients may be at a particular risk of developing topiramate-induced hyperammonemia, especially when topiramate is co-administered with valproic acid. In addition, fatal outcome of hepatotoxicity-related ADEs was reported predominantly in the older age subgroup (≥75 years). Considering the limitations of our study, further research is needed to confirm the identified associations, specifically in relation to other risk factors.

Acknowledgments

The information within VigiBase comes from a variety of sources, and the probability that the suspected adverse effect is drug-related is not the same in all cases. The results and conclusions of this study do not represent the opinion of the UMC or the World Health Organization.

Funding

The work of M Kovačević, S Vezmar Kovačević, and B Miljković was funded by the Ministry of Science, Technological Development and Innovation, Republic of Serbia through Grant Agreement with University of Belgrade-Faculty of Pharmacy No: 451-03-47/2023-01/200161.

Declaration of interests

The authors have no relevant affiliations or financial involvement with any organization or entity with a financial interest in or financial conflict with the subject matter or materials discussed in the manuscript. This includes employment, consultancies, honoraria, stock ownership or options, expert testimony, grants or patents received or pending, or royalties.

Reviewer disclosures

Peer reviewers on this manuscript have no relevant financial or other relationships to disclose.

Author contributions

All the authors have substantially contributed to the conception and design of the study, interpreting the results, and have been involved in writing the article and revision of its intellectual content. All the authors are accountable for the contents of the article and share responsibility for the accuracy and integrity of the published work. Study conception and planning: S Petrović, M Kovačević, S Vezmar Kovačević, B Miljković. Acquisition and analysis of data: S Petrović. Interpretation of data: S Petrović, M Kovačević, S Vezmar Kovačević, B Miljković. Drafting of the manuscript: S Petrović. Critical revision of the manuscript for important intellectual content: M Kovačević, S Vezmar Kovačević, B Miljković. All the authors approved the final version of the manuscript.

Data availability statement

The data that support the findings of this study are not the property of the authors and thus cannot be shared. The data are available on request from UMC (https://who-umc.org/). The manuscript does not contain clinical studies or identifiable patient data.

ORCID

Sanja Petrović http://orcid.org/0000-0003-0421-2847
Milena Kovačević http://orcid.org/0000-0003-2957-7965
Sandra Vezmar Kovačević http://orcid.org/0000-0002-5791-2145
Branislava Miljkovic http://orcid.org/0000-0001-5088-5976

References

1. Walker R, Whittlesea C, eds. Clinical pharmacy and therapeutics. 5th ed ed. Edinburgh: Churchill Livingston/Elsevier; 2012.
2. Faught E, Richman J, Martin R, et al. Incidence and prevalence of epilepsy among older U.S. Medicare beneficiaries. Neurology. 2012 Feb 14;78(7):448–453.
3. Wallace H, Shorvon S, Tallis R. Age-specific incidence and prevalence rates of treated epilepsy in an unselected population of 2,052,922 and age-specific fertility rates of women with epilepsy. Lancet. 1998 Dec 19-26;352(9145):1970–1973.
4. Brodie MJ, Elder AT, Kwan P. Epilepsy in later life. Lancet Neurol. 2009 Nov;8(11):1019–1030.
5. Lucena MI, Sanabria J, García-Cortes M, et al. Drug-induced liver injury in older people. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020 Sep;5(9):862–874.
6. Dooley J, Lok ASF, Garcia-Tsao G, et al. editors, Sherlock's diseases of the liver and biliary system. 13th ed. Hoboken NJ: Wiley; 2018.
7. Russo MW, Galanko JA, Shrestha R, et al. Liver transplantation for acute liver failure from drug induced liver injury in the United States. Liver Transpl. 2004 Aug;10(8):1018–1023.
8. Chalasani N, Bonkovsky HL, Stine JG, et al. Drug-induced liver injury network (DILIN) study investigators. Clinical characteristics of antiepileptic-induced liver injury in patients from the DILIN prospective study. J Hepatol. 2022 Apr;76(4):832–840.
9. Vidaurre J, Gedela S, Yarosz S. Antiepileptic drugs and liver disease. Pediatr Neurol. 2017 Dec;77:23–36.
10. Chen M, Suzuki A, Borlak J, et al. Drug-induced liver injury: interactions between drug properties and host factors. J Hepatol. 2015 Aug;63(2):503–514.
11. Björnsson ES, Bergmann OM, Björnsson HK, et al. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. Gastroenterology. 2013 Jun;144(7):1419–1425. 1425.e1-3; quiz e19-20. DOI:10.1053/j.gastro.2013.02.006
12. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs–I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. J Clin Epidemiol. 1993 Nov;46(11):1323–1330.
13. Lucena MI, Andrade RJ, Kaplowitz, N, et al. Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: the influence of age and sex. Hepatology. 2009 Jun;49(6):2001–2009. DOI:10.1002/hep.22895
14. De Valle MB, Av Klinteberg V, Alem N, et al. Drug-induced liver injury in a Swedish University hospital out-patient hepatology clinic. Aliment Pharmacol Ther. 2006 Oct 15;24(8):1187–1495.
15. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández, MC, et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. Gastroenterology. 2005 Aug;129(2):512–521. DOI:10.1016/j.gastro.2005.05.006
16. Stephens C, Robles-Diaz M, Medina-Caliz I, et al. Comprehensive analysis and insights gained from long-term experience of the Spanish DILI Registry. J Hepatol. 2021 Jul;75(1):86–97.
17. Au JS, Pockros PJ. Drug-induced liver injury from antiepileptic drugs. Clin Liver Dis. 2013 Nov;17(4):687–697.
18. Lindquist MV. Vigi Base, the WHO global ICSR database system: basic facts. Ther Innov Regul Sci. 2008 Dec 30;42(5):409–419.
19. Lee SK. Epilepsy in the elderly: treatment and consideration of comorbid diseases. J Epilepsy Res. 2019 Jun 30;9(1):27–35.
20. Weersink RA, Alvarez-Alvarez I, Medina-cáliz I, et al. Clinical characteristics and outcome of drug-induced liver injury in the older patients: from the young-old to the oldest-old. Clin Pharmacol Ther. 2021 Apr;109(4):1147–1158.
21. Bathena SPR, Leppik IE, Kanner AM, et al. Antiseizure, antidepressant, and antipsychotic medication prescribing in elderly nursing home residents. Epilepsy Behav. 2017 Apr;69:116–120.
22. Theitler J, Brik A, Shaniv D, et al. Antiepileptic drug treatment in community-dwelling older patients with epilepsy: a retrospective observational study of old- versus new-generation antiepileptic drugs. Drugs Aging. 2017 Jun;34(6):479–487.
23. Huber DP, Griener R, Trinka E. Antiepileptic drug use in Austrian nursing home residents. Seizure. 2013 Jan;22(1):24–27.
24. Harpaz R, DuMouchel W, Shah NH, et al. Novel data-mining methodologies for adverse drug event discovery and analysis. Clin Pharmacol Ther. 2012 Jun;91(6):1010–1021.
25. Deshpande G, Gogolak V, Smith SW. Data mining in drug safety: review of published threshold criteria for defining signals of disproportionate reporting. Pharm Med. 2010 Jan;24(1):37–43.
26. Kamitaki BK, Minacapelli CD, Zhang P, et al. Drug-induced liver injury associated with antiseizure medications from the FDA adverse event reporting system (FAERS). Epilepsy Behav. 2021 Apr;117:107832.
27. Watson S, Caster O, Rochon PA, et al. Reported adverse drug reactions in women and men: aggregated evidence from globally collected individual case reports during half a century. EClinicalMedicine. 2019 Oct 25;17:100188. DOI:10.1016/j.eclinm.2019.10.001
28. Onji M, Fujioka S, Takeuchi Y, et al. Clinical characteristics of drug-induced liver injury in the elderly. Hepatol Res. 2009 Jun;39(6):546–552.
29. Suk KT, Kim DJ, Kim CH, et al. A prospective nationwide study of drug-induced liver injury in Korea. Am J Gastroenterol. 2012 Sep;107(9):1380–1387.
30. Petronijevic M, Ilic K. Associations of gender and age with the reporting of drug-induced hepatic failure: data from the VigiBase™. J Clin Pharmacol. 2013 Apr;53(4):435–443.
31. Pedraza L, Laosa O, Rodríguez-Mañas L, et al. Drug induced liver injury in geriatric patients detected by a two-hospital prospective pharmacovigilance program: a comprehensive analysis using the Roussel Uclaf Causality Assessment Method. Front Pharmacol. 2021 Feb 5;11:600255.
32. Sgro C, Clinard F, Ouazir K, et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. Hepatology. 2002 Aug;36(2):451–455.
33. Li X, Tang J, Mao Y. Incidence and risk factors of drug-induced liver injury. Liver Int. 2022 Aug;42(9):1999–2014.
34. Reuben A, Koch DG, Lee WM, et al. Drug-induced acute liver failure: results of a U.S. multicenter, prospective study. Hepatology. 2010 Dec;52(6):2065–2076. DOI:10.1002/hep.23937
35. Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, et al. United States drug induced liver injury network. Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: the DILIN prospective study. Gastroenterology. 2015 Jun;148(7):1340–1352.e7.
36. Ghabril M, Gu J, Yoder L, et al. Development and validation of a model consisting of comorbidity burden to calculate risk of death within 6 months for patients with suspected drug-induced liver injury. Gastroenterology. 2019 Nov;157(5):1245–1252.e3.
37. de Abajo FJ, Montero D, Madurga M, et al. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study. Br J Clin Pharmacol. 2004 Jul;58(1):71–80.
38. Terman SW, Aubert CE, Hill CE, et al. Polypharmacy in patients with epilepsy: a nationally representative cross-sectional study. Epilepsy Behav. 2020 Oct;111:107261.
39. Fayad M, Choueiri R, Mikati M. Potential hepatotoxicity of lamotrigine. Pediatr Neurol. 2000 Jan;22(1):49–52.
40. LiverTox: clinical and research information on drug-induced liver injury [internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012 [cited 2022 May 18]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/
41. Im SG, Yoo SH, Park YM, et al. Liver dysfunction induced by systemic hypersensitivity reaction to lamotrigine: case report. Clin Mol Hepatol. 2015 Jun;21(2):180–182.
42. Sethi NK, Sethi PK, Torgovnick J, et al. Asymptomatic elevation of liver enzymes due to levetiracetam: a case report. Drug Metabol Drug Interact. 2013;28(2):123–124. DOI:10.1515/dmdi-2013-0006
43. Rachamallu V, Song MM, Reed JM, et al. Levetiracetam-induced transaminitis in a young male with traumatic brain injury. Oxf Med Case Reports. 2017 Nov 1;2017(11):omx067.
44. Rogalewski A, Zuhorn F, Wilkens L, et al. Severe drug-induced liver injury caused by levetiracetam – a case report and review of the literature. Epilepsy Behav Rep. 2021 Jun 8;16:100464.

45. Friis ML, Kristensen O, Boas J, et al. Therapeutic experiences with 947 epileptic out-patients in oxcarbazepine treatment. Acta Neurol Scand. 1993 Mar;87(3):224–227.
46. Ahmed SN, Siddiqi ZA. Antiepileptic drugs and liver disease. Seizure. 2006 Apr;15(3):156–164.
47. Tantikittichaikul S, Johnson J, Laengvejkal P, et al. Topiramate-induced hyperammonemic encephalopathy in a patient with mental retardation: a case report and review of the literature. Epilepsy Behav Case Rep. 2015 Sep 15;4:84–85. DOI:10.1016/j.ebcr.2014.09.001
48. Noh Y, Kim DW, Chu K, et al. Topiramate increases the risk of valproic acid-induced encephalopathy. Epilepsia. 2013 Jan;54(1):e1–4.
49. Compagno Strandberg M, Söderberg-Löfdal K, Kimland E, et al. Evidence-based anti-seizure monotherapy in newly diagnosed epilepsy: a new approach. Acta Neurol Scand. 2020 Oct;142(4):323–332.
50. Lezaic N, Gore G, Josephson CB, et al. The medical treatment of epilepsy in the elderly: a systematic review and meta-analysis. Epilepsia. 2019 Jul;60(7):1325–1340.
51. Assis T, Bacellar A, Côrtes L, et al. Trends in prescribing patterns of antiepileptic drugs among older adult inpatients in a Brazilian tertiary center. Arq Neuropsiquiatr. 2021 Jan;79(1):22–29.
52. Baftiu A, Feet SA, Larsson PG, et al. Utilisation and polypharmacy aspects of antiepileptic drugs in elderly versus younger patients with epilepsy: a pharmacoepidemiological study of CNS-active drugs in Norway, 2004-2015. Epilepsy Res. 2018 Jan;139:35–42.
53. Bruun E, Virta LJ, Kälviäinen R, et al. Choice of the first anti-epileptic drug in elderly patients with newly diagnosed epilepsy: a Finnish retrospective study. Seizure. 2015 Sep;31:27–32.
54. Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. Drug Saf. 2006;29(5):385–396.
55. Norén GN, Orre R, Bate A, et al. Duplicate detection in adverse drug reaction surveillance. Data Min Knowl Disc. 2007 Feb 7;14 (3):305–328.
56. Montastruc JL, Sommet A, Bagheri H, et al. Benefits and strengths of the disproportionality analysis for identification of adverse drug reactions in a pharmacovigilance database. Br J Clin Pharmacol. 2011 Dec;72(6):905–908.
57. Szarfman A, Machado SG, O'Neill RT. Use of screening algorithms and computer systems to efficiently signal higher-than-expected combinations of drugs and events in the US FDA's spontaneous reports database. Drug Saf. 2002;25(6):381–392.

Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology

ISSN: (Print) (Online) Journal homepage: www.tandfonline.com/journals/iemt20

Hepatotoxicity of newer antiseizure medications in children: an overview and disproportionality analysis of VigiBase

Sanja Petrović, Milena Kovačević, Sandra Vezmar Kovačević & Branislava Miljković

To cite this article: Sanja Petrović, Milena Kovačević, Sandra Vezmar Kovačević & Branislava Miljković (28 Feb 2024): Hepatotoxicity of newer antiseizure medications in children: an overview and disproportionality analysis of VigiBase, Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology, DOI: 10.1080/17425255.2024.2322114

To link to this article: https://doi.org/10.1080/17425255.2024.2322114

Published online: 28 Feb 2024.

EXPERT OPINION ON DRUG METABOLISM & TOXICOLOGY
https://doi.org/10.1080/17425255.2024.2322114

Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

ORIGINAL RESEARCH

Hepatotoxicity of newer antiseizure medications in children: an overview and disproportionality analysis of VigiBase

Sanja Petrović [a], Milena Kovačević [b], Sandra Vezmar Kovačević [b] and Branislava Miljković [b]

[a]PrimeVigilance d.o.o, Belgrade, Serbia; [b]Department of Pharmacokinetics and Clinical Pharmacy, University of Belgrade – Pharmacy, Belgrade, Serbia

ABSTRACT

Background: We aimed to characterize newer antiseizure medications (ASMs)-induced hepatotoxicity in children and identify signals of disproportionate reporting of hepatotoxicity-related adverse drug events (ADEs).

Research Design and Methods: Case reports reported to VigiBase were accessed using Empirica™ Signal software. To summarize characteristics of the retrieved cases, descriptive statistics were used. A disproportionality analysis was conducted using the Multi-item Gamma Poisson Shrinker algorithm, which calculates Empirical Bayesian Geometric Mean value and its lower and upper 95% confidence limits (EB05 and EB95, respectively). EB05 > 2, $N > 0$ was considered a signal.

Results: Based on 870 analyzed cases, a higher proportion of cases was reported in girls than in boys and in patients aged 2–11 years than in other age groups. Most cases were serious. In 25 cases, hepatotoxicity resulted in death. A high proportion of patients ($n = 275$, 31.61%) experienced hypersensitivity reactions, mostly due to lamotrigine. The disproportionality analysis yielded 17 signals concerning felbamate, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, stiripentol, and topiramate. Four signals were for severe liver injury and concerned felbamate, lamotrigine, levetiracetam, and topiramate. Gender-biased reporting frequency was detected for four ASM-ADE combinations.

Conclusion: Our results should serve to raise clinicians' awareness about the potential association between several newer ASMs and drug-induced liver injury in children.

ARTICLE HISTORY
Received 4 January 2024
Accepted 16 February 2024

KEYWORDS
Antiseizure medications; drug-induced liver injury; hypersensitivity; pediatric; pharmacovigilance

1. Introduction

Epilepsy is one of the most common neurological disorders in children, with an incidence of 41–187/100,000 and a prevalence of 0.5–1% [1,2]. Antiseizure medications (ASMs) are the main treatment option. Since 1989, many newer ASMs have become available. A systematic review conducted in 2017 showed a declining prescription of older ASMs and increasing utilization of newer ASMs in pediatric patients [3]. Subsequent studies confirmed a significant increase of newer ASMs use in this population, with levetiracetam replacing valproic acid as the most frequently prescribed [4–6]. A better safety profile of newer ASMs, including their lower potential to cause drug-induced liver injury (DILI), has contributed to this shift.

DILI is a rare hepatic disorder presenting with a variety of phenotypes and ranging in severity from mild asymptomatic liver injury to life-threatening acute liver failure. Due to age-related differences in drug metabolism, lower exposure to drugs, and fewer comorbidities, the incidence of DILI in children is lower compared to adults [7,8]. However, the lower incidence observed in this population could also be due to the failure to recognize and report hepatotoxicity [7]. Nevertheless, DILI in children is associated with serious morbidity and mortality and non-paracetamol DILI accounts for approximately 5% of acute liver failure cases in this population [9–11]. ASMs are consistently reported among the most commonly implicated drug classes in children with DILI, with the majority of cases attributed to older ASMs [10–13].

All forms of idiosyncratic DILI can be accompanied by a variety of hypersensitivity reactions, ranging from mild and transient skin rashes to severe cutaneous adverse reactions (SCARs), such as drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), Stevens-Johnson syndrome (SJS), and toxic epidermal necrolysis (TEN) [14–16]. In a study of DILI associated with SJS/TEN, ASMs were the main cause, contributing to 47% of the cases [15]. Moreover, hypersensitivity reactions caused by ASMs are more common in children than in adults [17]. Children, however, are not a homogenous group and, apart from pharmacogenetic variations in drug metabolism, co-medications, and immunological status, age and gender may modify their susceptibility to DILI and hypersensitivity reactions [17]. A high degree of suspicion and knowledge of the risk factors and culprit drugs is needed to ensure early diagnosis and timely withdrawal of the offending drug.

Because idiosyncratic DILI occurs in a very small number of exposed patients, clinical studies often fail to identify the hepatotoxic potential of a drug, and DILI is usually recognized based on post-marketing data [7]. This is especially true for children because they are not frequently included in clinical trials. However, studies on DILI in children are scarce, and data

CONTACT Sanja Petrović ph.sanja.p@gmail.com PrimeVigilance d.o.o, Đorđa Stanojevića 14, Belgrade 11070, Serbia

regarding the hepatotoxicity of newer ASMs in this population mostly come from small case series or isolated case reports. Therefore, using data available in VigiBase, the World Health Organisation global database of reported potential side effects of medicinal products, developed and maintained by Uppsala Monitoring Centre [18], we aimed to characterize cases of newer ASMs-induced hepatotoxicity in children and identify signals of disproportionate reporting of hepatotoxicity-related adverse drug events (ADEs).

2. Methodology

Deduplicated case reports reported to VigiBase from its inception in 1968 through 31 August 2022 were accessed using Empirica™ Signal software, Version 9.1 (Oracle Corporation, Redwood City, CA). Cases involving patients aged <18 years were analyzed. In VigiBase, reported drugs and ADEs are coded according to the hierarchical structures of the WHO Drug Dictionary and Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). In this study, we analyzed cases in which at least one of the newer ASMs (brivaracetam, eslicarbazepine, felbamate, gabapentin, lacosamide, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, perampanel, pregabalin, rufinamide, stiripentol, tiagabine, topiramate, vigabatrin, and zonisamide) was marked as suspected or interacting drug in cases of hepatotoxicity. The Preferred Terms (PTs) of MedDRA (version 25.0) related to various types and degrees of liver injury were used to extract the relevant cases [19]. Further, the cases were divided based on the presence of hypersensitivity reactions. To extract cases with co-reported hypersensitivity reactions, Standardised MedDRA Query (SMQ) Hypersensitivity (narrow) was used. SMQ is a group of MedDRA terms that relate to a defined medical condition or area of interest.

To summarize the characteristics of the retrieved cases, descriptive statistics were used. Categorical variables (age, gender, type of report and reporter, case seriousness, number of suspected/interacting drugs, the most commonly implicated ASMs, hepatotoxicity-related ADEs, outcome of those ADEs, and dechallenge action, if applicable) are presented as numbers (percentages) for the overall pediatric population and for each gender. In addition, categorical variables (age, gender, case seriousness, number of suspected/interacting drugs, the most commonly implicated ASMs, and outcome of hepatotoxicity-related ADEs) are presented as numbers (percentages) for cases with and without co-reported hypersensitivity reactions and tested using the chi-square test, with or without Yates correction. A two-sided p-value <0.05 was considered statistically significant. Of note, 'sex' and 'gender' are used interchangeably here because only the 'gender' field is available in VigiBase and the information collected in that field refers to biological sex.

Empirica Signal software was then used to conduct a disproportionality analysis of the VigiBase database (for the subset of data reported for patients aged 0–17 years). Using all other drugs reported in VigiBase as a comparator, the disproportionality analysis compared observed ADE count to the count that would be expected if occurrences of drugs and events in reports were independent. The analysis was conducted using the Multi-item Gamma Poisson Shrinker algorithm [20], which calculates Empirical Bayesian Geometric Mean (EBGM) value and its lower and upper 95% confidence limits (EB05 and EB95, respectively). The EBGM value indicates the strength of the association between a drug and an ADE. When calculating EBGM, Empirica Signal software stratifies data by age group, gender (male, female, and unknown), and year of report, to deal with confounding due to, for example, a drug being new on the market. The EBGM value was considered a signal if EB05 was > 2 and at least one case of interest was reported, which suggests that a particular drug-ADE pair is being reported more than twice as often as expected.

The disproportionality analysis was also conducted for gender subgroups (female and male). EBGM values were calculated separately within each subgroup and signals of disproportionate reporting were detected using the above criteria. To assess differences in reporting between genders, 90% confidence intervals of EBGM values for each drug-event pair were compared. If the EB05 for one subgroup was higher than EB95 for the other subgroup, the subgroup with a higher EBGM value was considered to have a disproportionally higher reporting than the other subgroup.

Ethical approval was not required for this study as it was conducted using anonymized health-related data.

3. Results

As of the third quarter of 2022, there have been 870 cases of hepatotoxicity-related ADEs associated with the use of newer ASMs in pediatric patients. The characteristics of these cases are shown in Table 1. Most cases concerned girls (53.10%) and children aged 2–11 years (47.59%). Among girls, approximately equal number of reports concerned children aged 2–11 and 12–17 years, while among boys, children aged 2–11 years had the highest number of reports. Most cases originated from spontaneous sources and were reported by healthcare professionals.

The most commonly reported newer ASMs were lamotrigine ($n = 356$), levetiracetam ($n = 172$), topiramate ($n = 121$), oxcarbazepine ($n = 89$), and felbamate ($n = 48$). There were no case reports for brivaracetam. Other frequently reported suspected/interacting drugs were older ASMs, including valproic acid ($n = 168$), carbamazepine ($n = 41$), phenytoin ($n = 39$), phenobarbital ($n = 32$), and clobazam ($n = 31$). The most frequently reported combinations were lamotrigine/valproic acid ($n = 64$), topiramate/valproic acid ($n = 46$), and levetiracetam/valproic acid ($n = 40$).

The most frequently reported ADEs were Alanine aminotransferase increased ($n = 138$), Hepatic function abnormal ($n = 129$), Hepatic enzyme increased ($n = 126$), and Aspartate aminotransferase increased ($n = 120$). More severe events of liver injury were also reported and included Hepatic failure ($n = 74$), Acute hepatic failure ($n = 29$), Hepatitis fulminant ($n = 8$), Liver transplant ($n = 4$), and Coma hepatic ($n = 2$). Characteristics of hepatotoxicity-related ADEs are presented in Table 2.

Of the events with a known outcome ($n = 688$), the majority (73.40%) had a favorable outcome (resolved, resolved with

Table 1. Characteristics of individual case safety reports.

Characteristics	0–17 Years Old N = 870		Female N = 462		Male N = 391	
Age	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
0–27 days	42	4.83	17	3.68	23	5.88
28 days-23 months	84	9.66	34	7.36	47	12.02
2–11 years	414	47.59	202	43.72	203	51.92
12–17 years	330	37.93	209	45.24	118	30.18
Gender						
Female	462	53.10	462	100.00	–	–
Male	391	44.94	–	–	391	100.00
Unknown	17	1.95	–	–	–	–
Report type						
Spontaneous	791	90.92	416	90.04	358	91.56
Report from study	30	3.45	18	3.90	12	3.07
Post Marketing Surveillance/Special monitoring	8	0.92	5	1.08	3	0.77
Other/Unknown	41	4.71	23	4.98	18	4.60
Reporter						
Health Care Professionals[a]	640	73.56	338	73.16	290	74.17
Non-Health Care Professionals[b]	55	6.32	29	6.28	26	6.65
Unknown	175	20.11	95	20.56	75	19.18
Case seriousness						
Serious	542	62.30	286	61.90	246	62.92
Non-serious	94	10.80	44	9.52	48	12.28
Unknown	234	26.90	132	28.57	97	24.81
Number of suspected/interacting drugs						
1	500	57.47	268	58.01	216	55.24
2	212	24.37	120	25.97	91	23.27
≥3	158	18.16	74	16.02	84	21.48
The most commonly implicated ASMs[c]						
Lamotrigine	356	40.92	208	45.02	141	36.06
Levetiracetam	172	19.77	76	16.45	90	23.02
Topiramate	121	13.91	57	12.34	62	15.86
Oxcarbazepine	89	10.23	54	11.69	35	8.95
Felbamate	48	5.52	27	5.84	21	5.37

[a]Health care professionals include physicians, pharmacists, and other healthcare professionals.
[b]Non-health care professionals include consumers/non-healthcare professionals and lawyers.
[c]More than one suspected/interacting drug could be reported in one case report. Only ASMs reported in more than 5% of the cases are listed in the table.
Abbreviation: ASM = Antiseizure Medication.

sequelae, or resolving), whereas 25 events (3.63% of the events with a known outcome) reported in 25 cases (4.94% of cases with a known outcome of hepatotoxicity-related ADEs) had a fatal outcome. For almost half of the events (46.04%), at least one suspected/interacting ASM was withdrawn, leading to a favorable outcome (reaction abated) for 81.19% of the events with a known dechallenge outcome.

Of the 870 analyzed cases, 275 (31.61%) had co-reported hypersensitivity reactions. As shown in Table 3, cases with and without co-reported hypersensitivity reactions differed significantly ($p < 0.001$) with respect to age group and gender distribution, case seriousness, ASMs involved, and number of suspected/interacting drugs. Patients from hypersensitivity cases were generally older, with 12–17-year-old being the most frequently reported age group. Also, patients from hypersensitivity cases were more often girls. When analyzed by age groups, girls slightly outnumbered boys in the 0–2 and 2–11-year-old age groups, but the difference was striking in the 12–17-year-old age group, where 115 cases concerned girls compared to 32 concerning boys. Lamotrigine was the most commonly implicated ASM in both hypersensitivity and non-hypersensitivity cases, but significantly higher reporting was observed in hypersensitivity cases ($p < 0.001$). When it comes to the outcome of hepatotoxicity-related ADEs, no statistical difference was observed between patients with and without co-reported hypersensitivity reactions ($p = 0.13$).

The most frequently reported hypersensitivity reactions were Rash, DRESS and SJS. Overall, SCARs were reported in 111 (12.76%) cases. The most frequently (≥2%) reported hypersensitivity reactions and their distribution by age groups are shown in Figure 1.

As shown in Table 4, disproportionate reporting of at least one of the hepatotoxicity-related ADEs was detected for felbamate, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, stiripentol, and topiramate. Gender-biased reporting frequency was detected for four drug-event combinations: DILI due to lamotrigine and Hyperammonemia associated with stiripentol showed higher reporting in girls, while topiramate-associated Acute hepatic failure and Hyperammonaemia had higher reporting in boys.

4. Discussion

To our knowledge, this is the first study to explore real-world data on DILI associated with the use of newer ASMs in children. Based on 870 analyzed cases, a higher proportion of cases was reported in girls than in boys and in patients aged 2–11 years than in other age groups. Most cases were serious. In 25 cases (4.94% of cases with a known outcome of hepatotoxicity-related ADEs), hepatotoxicity resulted in death. Cases with and without co-reported hypersensitivity reactions differed with respect to age group and gender distribution,

Table 2. Characteristics of hepatotoxicity-related ADEs.

Characteristics	0–17 Years Old N = 1186		Female N = 620		Male N = 547	
ADE[a]	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
Alanine aminotransferase increased	138	11.64	68	10.97	68	12.43
Hepatic function abnormal	129	10.88	74	11.94	52	9.51
Hepatic enzyme increased	126	10.62	60	9.68	66	12.07
Aspartate aminotransferase increased	120	10.12	58	9.35	60	10.97
Hepatic failure	74	6.24	39	6.29	34	6.22
Gamma-glutamyltransferase increased	61	5.14	29	4.68	31	5.67
Hepatitis	56	4.72	29	4.68	27	4.94
Liver function test abnormal	50	4.22	31	5.00	18	3.29
Transaminases increased	50	4.22	25	4.03	24	4.39
Hyperammonaemia	45	3.79	20	3.23	24	4.39
Blood alkaline phosphatase increased	38	3.20	20	3.23	18	3.29
Jaundice	32	2.70	17	2.74	13	2.38
Drug-induced liver injury	32	2.70	23	3.71	9	1.65
Acute hepatic failure	29	2.45	16	2.58	13	2.38
Blood bilirubin increased	27	2.28	11	1.77	15	2.74
Outcome						
Died-reaction may be contributory	11	0.93	3	0.48	8	1.46
Died-unrelated to reaction	4	0.34	4	0.65	-	-
Fatal	25	2.11	14	2.26	11	2.01
Not recovered/not resolved	143	12.06	73	11.77	67	12.25
Recovered/resolved	369	31.11	187	30.16	177	32.36
Recovered/resolved with sequelae	10	0.84	4	0.65	6	1.10
Recovering/resolving	126	10.62	61	9.84	64	11.70
Unknown	498	41.99	274	44.19	214	39.12
Dechallenge Action-Drug withdrawn	**546**	**46.04**	**292**	**47.10**	**250**	**45.70**
Effect unknown	110	20.15	67	22.95	43	17.20
Fatal	9	1.65	4	1.37	5	2.00
No effect observed	73	13.37	41	14.04	32	12.80
Reaction abated	354	64.84	180	61.64	170	68.00

[a]Only most frequently reported ADEs (≥2%) are listed in the table.
Abbreviation: ADE = Adverse Drug Event.

case seriousness, ASMs involved, and number of suspected/interacting drugs. However, there was no difference in the outcome of hepatotoxicity-related ADEs. The disproportionality analysis yielded 17 signals concerning felbamate, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, stiripentol, and topiramate. Four signals were for severe liver injury (Acute hepatic failure or Hepatic failure) and concerned felbamate, lamotrigine, levetiracetam, and topiramate. In addition, gender-biased reporting frequency was detected for four ASM-ADE combinations.

4.1. Demographic and clinical characteristics of patients

In one previous study in VigiBase, which studied DILI in children regardless of the offending drug, most of the reported hepatic injuries concerned children 12–17 years of age, while a study based on China's National Spontaneous Reporting System found patients aged 0–1 year to be the most sensitive group [12,13]. Depending on a drug, age-related differences in drug metabolism may put young children at different risk of developing hepatotoxicity compared to older children and adults. For example, children under 10 years of age are at greater risk of developing valproic acid-induced hepatotoxicity [21]. In the present study, the highest number of reports concerned children aged 2–11 years. However, because the number of exposed patients was unavailable, true incidence rates could not be estimated from these data.

The higher number of reports in girls is in line with data from the DILI Network (DILIN) registry [22] and a hospital-wide adverse drug reaction reporting system [23], in contrast to other studies in children with DILI [11,12,24]. Further analysis by age group however showed that girls outnumbered boys only in children aged ≥12 years. Gender differences in prescription patterns should be considered when interpreting these results. Namely, valproic acid use during pregnancy is associated with the risk of congenital malformations and impaired cognitive development in children exposed during fetal life [25,26]. Several studies have found decreased use of valproic acid in girls, particularly in those aged 12 years and older, with a higher increase in lamotrigine and levetiracetam use than in boys [27–29]. These gender differences in the use of newer ASMs could bias the results.

As shown in Table 2, the clinical spectrum of hepatotoxicity caused by newer ASMs in children is broad, ranging from biochemical abnormalities to acute liver failure. Most patients recovered or were recovering at the time of the report, whereas 25 patients (4.94% of patients with a known outcome of hepatotoxicity-related ADEs) died due to hepatotoxicity. Similar fatality rates were observed in China and the DILIN registry [22,24], while higher fatality rates were observed in India [11]. Differences in the criteria used to define DILI across studies make it difficult to compare their results. When it comes to the clinical course after drug withdrawal, it can vary; many patients start to improve, but some develop

Table 3. Characteristics of cases with and without co-reported hypersensitivity reactions.

Characteristics	Non-hypersensitivity cases N = 595		Hypersensitivity cases N = 275		*p*-value[a]
Age	**N**	**%**	**N**	**%**	<0.001
0–27 days	39	6.55	3	1.09	
28 days-23 months	77	12.94	7	2.55	
2–11 years	297	49.92	117	42.55	
12–17 years	182	30.59	148	53.82	
Gender					<0.001[b]
Female	278	46.72	184	66.91	
Male	304	51.09	87	31.64	
Unknown	13	2.18	4	1.45	
Case seriousness					<0.001[b]
Serious	338	56.81	204	74.18	
Non-serious	91	15.29	3	1.09	
Unknown	166	27.90	68	24.73	
Number of suspected/interacting drugs					<0.001
1	314	52.77	186	67.64	
2	152	25.55	60	21.82	
≥3	129	21.68	29	10.55	
The most commonly implicated ASMs[c]					
Lamotrigine	161	27.06	195	70.91	<0.001
Levetiracetam	148	24.87	24	8.73	<0.001
Topiramate	112	18.82	9	3.27	<0.001
Oxcarbazepine	54	9.08	35	12.73	0.10
Felbamate	44	7.39	4	1.45	<0.001
ADEs of hepatotoxicity – outcome					0.13[d]
Died-reaction may be contributory	8	1.02	3	0.75	
Died-unrelated to reaction	4	0.51	-	-	
Fatal	19	2.41	6	1.51	
Not recovered/not resolved	99	12.56	44	11.06	
Recovered/resolved	235	29.82	134	33.67	
Recovered/resolved with sequelae	6	0.76	4	1.01	
Recovering/resolving	87	11.04	39	9.80	
Unknown	330	41.88	168	42.21	

[a]Chi-square test, with or without Yates correction, was used to compare the categorical variables. A two-sided *p*-value <0.05 was considered statistically significant.
[b]Variables were tested using the chi-square test after exclusion of cases with missing data.
[c]ASMs reported in more than 5% of non-hypersensitivity cases are listed in the table. More than one suspected/interacting drug could be reported in one case report.
[d]ADEs of hepatotoxicity were grouped into two categories based on the outcome: favorable outcome (recovered/resolved, recovered/resolved with sequelae, recovering/resolving) and unfavorable outcome (died-reaction may be contributory, died-unrelated to reaction, fatal, not recovered/not resolved), and tested using the chi-square test after exclusion of ADEs with unknown outcome.
Abbreviations: ADE = Adverse Drug Event; ASM = Antiseizure Medication.

acute liver failure and die or require liver transplantation [30]. In the present study, at least one suspected/interacting ASM was withdrawn in 46.04% of reactions. Most reactions (81.19% of reactions with a known outcome) abated, highlighting the importance of recognizing the offending drug and promptly discontinuing the treatment.

4.2. Hypersensitivity vs. non-hypersensitivity cases

The presence of hypersensitivity features in patients with DILI varies depending on the study population, offending drugs, and study design; hypersensitivity reactions accompanied DILI in 15% of patients from the DILIN registry, 19% of patients from an Indian DILI registry, and 23% of patients from the Spanish DILI registry [14,16,31]. Generally, rash is the most common cutaneous manifestation, while SCARs have been reported in 1.00% to 9.29% of patients in different DILI registries [14–16,32] and 11.17% of patients in a nationwide study in Taiwan [33]. In the present study, hypersensitivity reactions occurred in 31.61% of DILI cases, with rash being the most frequently reported. SCARs were reported in 12.76% of the analyzed cases. Our study design did not allow the calculation of incidence rates, but ASM-induced hypersensitivity reactions, particularly those caused by lamotrigine, are known to be more common in children [17].

Older children (aged 12–17 years) were predominant in cases with co-reported hypersensitivity reactions. In contrast, previous studies of children on ASMs (including older ASMs) showed that hypersensitivity reactions were more frequent among children under 12 years of age [34,35]. Regarding gender, a meta-analysis of seven studies found that females are more likely to develop skin reactions to ASMs than males, with the highest difference noted for lamotrigine and carbamazepine [36]. This is in line with the present study; 67% of the hypersensitivity cases concerned girls. The difference observed between genders may be due to differences in the immune response caused by sex steroids – while female sex steroids enhance immune responses, androgens have the opposite effect [37]. Indeed, in the present study, the difference between genders was mainly noted in children aged 12–17 years, further suggesting the role of sex hormones. However, the previously mentioned gender differences in prescription patterns should also be considered.

Cases with and without co-reported hypersensitivity reactions also differed with respect to ASMs involved. Lamotrigine and oxcarbazepine, both classified as aromatic

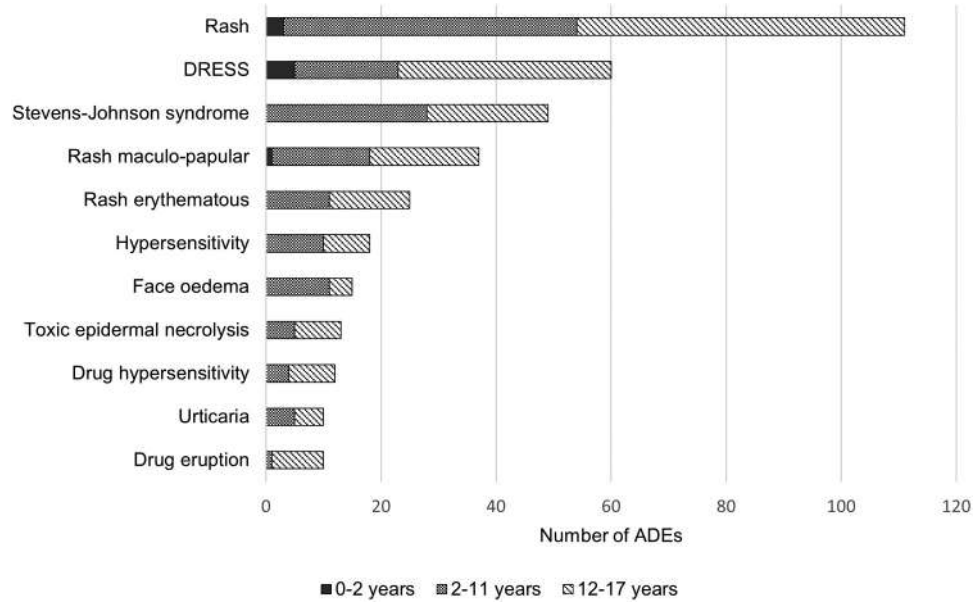

Figure 1. The most frequently (≥2%) co-reported hypersensitivity reactions.
Abbreviations: ADE = Adverse Drug Event; DRESS = Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms.

Table 4. Disproportionality for hepatotoxicity-related ADEs associated with the use of newer ASMs in pediatrics (overall and by gender).

		0–17 years old		Female		Male	
ASM	ADE	N	EBGM (90% CI)	N	EBGM (90% CI)	N	EBGM (90% CI)
Felbamate	Blood alkaline phosphatase increased	9	5.27 (2.94, 9.07)	5	**5.24 (2.12, 18.01)**	4	2.89 (1.22, 6.03)
	Hepatic failure	9	6.54 (3.50, 13.08)	4	3.65 (1.50, 8.36)	5	**4.62 (2.06, 10.25)**
	Hepatic function abnormal	13	4.13 (2.57, 6.37)	8	**4.31 (2.34, 7.56)**	5	2.48 (1.15, 4.81)
Lamotrigine	Drug-induced liver injury	18	6.30 (4.19, 9.27)	18	**11.98 (6.72, 19.53)***	-	-
	Hepatic enzyme increased	62	3.57 (2.89, 4.38)	31	**3.29 (2.43, 4.37)**	31	**3.66 (2.70, 4.87)**
	Hepatic failure	37	4.25 (3.22, 5.52)	22	**4.04 (2.82, 5.66)**	14	**3.69 (2.34, 5.60)**
	Hepatic function abnormal	71	4.00 (3.28, 4.85)	44	**4.76 (3.69, 6.05)**	26	**2.98 (2.14, 4.07)**
	Transaminases increased	23	2.95 (2.07, 4.10)	13	2.83 (1.77, 4.34)	9	2.37 (1.34, 3.95)
Levetiracetam	Acute hepatic failure	11	4.11 (2.45, 6.57)	9	**5.03 (2.79, 8.86)**	2	1.42 (0.43, 3.73)
	Gamma-glutamyltransferase increased	15	4.06 (2.62, 6.09)	4	1.86 (0.79, 3.83)	10	**4.70 (2.73, 7.73)**
Oxcarbazepine	Alanine aminotransferase increased	32	2.94 (2.19, 3.90)	17	**3.11 (2.06, 4.54)**	15	2.51 (1.62, 3.76)
	Aspartate aminotransferase increased	29	3.03 (2.22, 4.07)	15	**3.16 (2.04, 4.73)**	14	2.56 (1.63, 3.89)
	Gamma-glutamyltransferase increased	13	4.73 (2.94, 7.31)	7	**3.94 (2.05, 7.09)**	6	3.45 (1.71, 6.40)
Stiripentol	Gamma-glutamyltransferase increased	4	9.99 (2.31, 52.27)	1	1.40 (0.29, 4.77)	3	10.67 (1.74, 79.58)
	Hyperammonaemia	7	55.76 (27.91, 102.11)	5	**67.12 (28.64, 138.56)***	2	3.09 (0.82, 19.56)
Topiramate	Acute hepatic failure	11	7.83 (4.29, 15.85)	2	1.72 (0.53, 4.48)	9	**21.38 (7.72, 40.40)***
	Hyperammonaemia	23	15.89 (9.83, 23.30)	8	**5.78 (2.95, 12.73)**	15	**22.77 (13.64, 35.02)***

Asterisk indicates ASM-ADE combination for which reporting frequency is disproportionally higher in one subgroup (i.e. EB05 for that subgroup is higher than EB95 for the other subgroup). Bold indicates signal of disproportionate reporting in respective subgroup.
Abbreviations: ADE = Adverse Drug Event; ASM = Antiseizure Medication; CI = Confidence Interval; EBGM = Empirical Bayesian Geometric Mean.

ASMs, were the most commonly implicated drugs in hypersensitivity cases. It has been recognized that ASMs with aromatic ring structure have a two to five times higher rate of hypersensitivity reactions than nonaromatic ASMs [17,34,38,39]. One hypothesis is that aromatic ASMs can form an arene-oxide intermediate, which may become immunogenic through interactions with proteins or cellular macromolecules [40]. On the other side, there was no difference in the outcome of hepatotoxicity-related ADEs. One study in children with DILI showed better prognoses in patients with DILI accompanied by hypersensitivity features [11]. Considering the limitations of both our and the latter study, the available information is limited to draw a conclusion in this regard, and further research is needed.

4.3. Newer ASMs associated with DILI in children

Using the disproportionality analysis, signals referring to different severity of DILI were detected for felbamate, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, stiripentol, and topiramate.

Felbamate is known for its hepatotoxicity. Liver failure was reported in nine children and nine adults taking felbamate soon after its approval [41]. Seven cases (two of which were in children) were assessed as likely related to felbamate, suggesting an overall risk similar to that associated with valproate [41]. Based on these cases, females appeared to be at a much higher risk (78% of all cases and 85.71% of likely related cases concerned females) of hepatotoxicity [41]. In the present study, felbamate showed signals for three PTs of hepatotoxicity with the highest signal score for Hepatic failure. However,

there were no significant differences in reporting between boys and girls for any PTs.

Lamotrigine has been increasingly used in the pediatric population because of its effectiveness in both focal and generalized epilepsy. In an analysis of pediatric ADEs to ASMs, alterations in liver enzymes/liver function tests accounted for 4.9% of the reactions reported for lamotrigine [42]. In a prospective DILIN registry study, lamotrigine was among the most commonly implicated drugs and was involved in the development of DILI in three of 30 children [22]. In the present study, lamotrigine was disproportionally associated with five PTs, with the highest signal score for DILI and Hepatic failure. A gender-biased reporting frequency was noted for DILI, with all 18 cases reported in girls.

Further, the present study suggests a disproportionate reporting of Acute hepatic failure and Gamma-glutamyl transferase increase in children on levetiracetam therapy. Nine of the 11 Acute hepatic failure cases concerned girls; however, no statistical difference was observed in the reporting between genders. One recent prospective study evaluated the effect of levetiracetam monotherapy on liver enzymes concentrations in children with epilepsy and found that gamma-glutamyl transferase concentration was significantly increased after 2 months of treatment, but all measured gamma-glutamyl transferase levels were within normal limits before and after the initiation of levetiracetam therapy [43]. A review of the literature found 14 cases of severe DILI caused by levetiracetam in the overall population [44]. The mechanism of this toxic effect of levetiracetam is unknown. Considering it is predominantly eliminated unchanged by the kidneys and lacks hepatic metabolism, severe liver injury is extremely rare [44]. However, due to its increased use in pediatric epilepsy patients [3–6] and possible fatal outcomes, it is important to be aware of this potential complication.

Oxcarbazepine rarely causes hepatotoxicity. Elevated levels of aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, and gamma-glutamyl transferase have been observed in less than 2% of patients receiving oxcarbazepine treatment [45]. However, in the present study, oxcarbazepine was disproportionally associated with all these events, suggesting that monitoring of liver function tests may be particularly useful in the pediatric population. A signal of Gamma-glutamyl transferase increase was also found for stiripentol, which is consistent with data from a long-term safety and efficacy study of stiripentol [46]. Stiripentol was also disproportionally associated with Hyperammonemia. Five of the seven reported cases included valproic acid as a suspected/interacting drug (data not shown). Add-on stiripentol has been found to elevate serum valproic acid concentrations [47], whereas dose-dependent hyperammonemia is a known complication of valproate treatment [48]. Additionally, one study found that female gender was a risk factor for hyperammonemia caused by valproic acid in children [49]. Based on the present study, girls are also at a higher risk of reporting Hyperammonaemia during stiripentol treatment.

Topiramate was disproportionally associated with Acute hepatic failure and Hyperammonemia. The mechanism underlying topiramate-induced liver injury is not well understood, but rare cases of acute hepatic failure attributed to topiramate have been reported [50]. Hyperammonemia is usually reported in the setting of concomitant use of other ASMs, especially valproic acid [49,51]. In this study, 16 of the 23 cases reporting Hyperammonaemia also had valproic acid as a suspected/interacting drug (data not shown). Topiramate can contribute to hyperammonemia through its ability to inhibit carbonic anhydrase, which leads to decreased urea synthesis and elevated blood ammonia levels [52]. Additionally, topiramate inhibits cerebral glutamine synthetase, an enzyme involved in cerebral ammonia detoxification [52]. Our study suggests that special attention should be paid to male pediatric patients, since both Acute hepatic failure and Hyperammonaemia had disproportionally higher reporting in boys than in girls.

4.4. Study limitations

Analysis of post-marketing safety data and signal detection activities are essential and reliable elements of drug safety monitoring [53]. This is particularly true for idiosyncratic reactions, which are rare and require the exposure of a very large patient population in order to be detected [54]. However, the present study has several limitations that should be considered. Namely, databases of spontaneous reports are heterogeneous and subject to reporting bias, including underreporting or selective reporting of suspected ADEs [55]. Some reports include limited data and missing information can bias the results [55]. The probability that an ADE is drug-related is not the same in all cases. As mentioned earlier, information on the population exposed to a drug is unavailable; therefore, the specific risk associated with a drug is difficult to estimate. While disproportionality analysis aims to overcome this limitation, it can only indicate differences in reporting rate, not differences in the occurrence of an event. Additionally, VigiBase does not provide information on the level of increase in liver enzymes when these findings are coded as an event. Therefore, it was not possible to use a specific threshold to define DILI nor was it possible to assess if the increase was clinically significant. Lastly, reactions captured by SMQ Hypersensitivity may be due to causes other than hypersensitivity. However, the unavailability of case narratives in VigiBase precluded a more detailed analysis of the cases retrieved by this SMQ.

5. Conclusion

DILI caused by newer ASMs in children ranges from non-serious liver enzyme abnormalities to acute liver failure. Although recovery is common, fatal outcomes also occur. A high proportion of patients develop hypersensitivity reactions, mostly due to lamotrigine, without affecting the DILI outcome. As most reactions abate after withdrawal of a causative drug, a high index of suspicion that considers knowledge about potentially hepatotoxic ASMs and the risk factors is needed. In the present study, felbamate, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, stiripentol, and topiramate showed association with hepatotoxicity-related ADEs in children. Felbamate, lamotrigine, levetiracetam, and topiramate showed association with severe liver injury. Our results

should serve to raise clinicians' awareness about the potential association between several newer ASMs and DILI but, owing to the limitations of the study, further research is needed to draw conclusions that contribute to clinical practice.

Funding

This research was funded by the Ministry of Science, Technological Development and Innovation, Republic of Serbia through Grant Agreement with University of Belgrade-Faculty of Pharmacy No: [451-03-65/2024-03/ 200161 and 451-03-66/2024-03/ 200161].

Declaration of Interests

The authors have no relevant affiliations or financial involvement with any organization or entity with a financial interest in or financial conflict with the subject matter or materials discussed in the manuscript. This includes employment, consultancies, honoraria, stock ownership or options, expert testimony, grants or patents received or pending, or royalties.

Data availability statement

The data that support the findings of this study are not the property of the authors and thus cannot be shared. The data may be available on request from Uppsala Monitoring Centre.

Ethics approval

Ethical approval was not required for this study as it was conducted using anonymized health-related data.

Author contributions

All the authors have substantially contributed to the conception and design of the study, interpreting the results, and have been involved in writing the article and revision of its intellectual content. All the authors are accountable for the contents of the article and share responsibility for the accuracy and integrity of the published work. Study conception and planning: S Petrović, M Kovačević, S Vezmar Kovačević, B Miljković. Acquisition and analysis of data: S Petrović. Interpretation of data: S Petrović, M Kovačević, S Vezmar Kovačević, B Miljković. Drafting of the manuscript: S Petrović. Critical revision of the manuscript for important intellectual content: M Kovačević, S Vezmar Kovačević, B Miljković. All the authors approved the final version of the manuscript.

Acknowledgments

The information within VigiBase comes from a variety of sources, and the probability that the suspected adverse effect is drug-related is not the same in all cases. The results and conclusions of this study do not represent the opinion of the Uppsala Monitoring Centre or the World Health Organization.

ORCID

Sanja Petrović http://orcid.org/0000-0003-0421-2847
Milena Kovačević http://orcid.org/0000-0003-2957-7965
Sandra Vezmar Kovačević http://orcid.org/0000-0002-5791-2145
Branislava Miljković http://orcid.org/0000-0001-5088-5976

References

1. Camfield P, Camfield C. Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. Epileptic Disord. 2015;17 (2):117–23. doi: 10.1684/epd.2015.0736
2. Aaberg KM, Gunnes N, Bakken IJ, et al. Incidence and prevalence of childhood epilepsy: a nationwide cohort study. Pediatrics. 2017;139 (5). doi: 10.1542/peds.2016-3908
3. Egunsola O, Choonara I, Sammons HM. Anti-epileptic drug utilisation in paediatrics: a systematic review. BMJ Paediatr Open. 2017;1 (1):e000088. doi: 10.1136/bmjpo-2017-000088
4. Yu L, Feng J, Yu Z, et al. Trends of anti-seizure medication use in pediatric patients in six cities in China from 2013 to 2018. Epilepsy Res. 2020;167:106448. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2020.106448
5. Weijenberg A, Bos JH, Schuiling-Veninga CC, et al. Antiepileptic drug prescription in Dutch children from 2006–2014 using pharmacy-dispensing data. Epilepsy Res. 2018;146:21–27. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2018.07.011
6. Liu X, Carney PR, Bussing R, et al. Trends in antiepileptic drug use in children and adolescents with epilepsy. Pediatr Neurol. 2017;74:32–40. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.05.016
7. Shi Q, Yang X, Greenhaw JJ, et al. Drug-induced liver injury in children: clinical observations, animal models, and regulatory status. Int J Toxicol. 2017;36(5):365–79. doi: 10.1177/1091581817721675
8. Amin MD, Harpavat S, Leung DH. Drug-induced liver injury in children. Curr Opin Pediatr. 2015;27(5):625–33. doi: 10.1097/MOP.0000000000000264
9. Squires RH Jr, Shneider BL, Bucuvalas J, et al. Acute liver failure in children: the first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. J Pediatr. 2006;148(5):652–8. e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.12.051
10. DiPaola F, Molleston JP, Gu J, et al. Antimicrobials and anti-epileptics are the leading causes of idiosyncratic drug induced liver injury in American children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2019;69(2):152–159. doi: 10.1097/MPG.0000000000002383
11. Devarbhavi H, Karanth D, KS P, et al. Drug-Induced liver injury with hypersensitivity features has a better outcome: a single-center experience of 39 children and adolescents. Hepatology. 2011;54 (4):1344–1350. doi: 10.1002/hep.24527
12. Ferrajolo C, Capuano A, Verhamme KM, et al. Drug-induced hepatic injury in children: a case/non-case study of suspected adverse drug reactions in VigiBase. Br J Clin Pharmacol. 2010;70(5):721–728. doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03754.x
13. Guo Y-M, Ge F-L, Song H-B, et al. Relative risk analysis of liver-related adverse drug reactions in children based on China's national spontaneous reporting system. J Pediatr. 2021;234:85–91. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.03.044
14. Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, et al. Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: the DILIN prospective study. Gastroenterology. 2015;148(7):1340–52. e7. doi: 10.1053/j.gastro.2015.03.006
15. Devarbhavi H, Raj S, Aradya VH, et al. Drug-induced liver injury associated with Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: patient characteristics, causes, and outcome in 36 cases. Hepatology. 2016;63(3):993–999. doi: 10.1002/hep.28270
16. Stephens C, Robles-Diaz M, Medina-Caliz I, et al. Comprehensive analysis and insights gained from long-term experience of the Spanish DILI registry. J Hepatol. 2021;75(1):86–97. doi: 10.1016/j.jhep.2021.01.029
17. Kuyucu S, Caubet J-C. Hypersensitivity reactions to antiepileptic drugs in children: epidemiologic, pathogenetic, clinical, and diagnostic aspects. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018;6(6):1879–91. e1. doi: 10.1016/j.jaip.2018.07.003
18. Lindquist LM. VigiBase, the WHO global ICSR database system: basic facts. Drug Inf J. 2008;42(5):409–419. doi: 10.1177/009286150804200501
19. Petrović S, Kovačević M, Vezmar Kovačević S, et al. Drug-induced liver injury associated with the use of newer antiseizure medications in the elderly: an analysis of data from VigiBase. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2023;19(3):175–183. doi: 10.1080/17425255.2023.2203859

20. DuMouchel W, Pregibon D Empirical Bayes screening for multi-item associations. Proceedings of the seventh ACM SIGKDD international conference on Knowledge discovery and data mining; San Francisco. 2001. p. 67–76.
21. Andrade RJ, Aithal GP, Björnsson ES, et al. EASL clinical practice guidelines: drug-induced liver injury. J Hepatol. 2019;70 (6):1222–1261. doi: 10.1016/j.jhep.2019.02.014
22. Molleston JP, Fontana RJ, Lopez MJ, et al. Characteristics of idiosyncratic drug-induced liver injury in children: results from the DILIN prospective study. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2011;53(2):182. doi: 10.1097/MPG.0b013e31821d6cfd
23. Sandritter TL, Goldman JL, Habiger CJ, et al. An electronic medical records-based approach to identify idiosyncratic drug-induced liver injury in children. Sci Rep. 2019;9(1):18090. doi: 10.1038/s41598-019-54075-4
24. Zhu Y, Li Y-G, Wang J-B, et al. Causes, features, and outcomes of drug-induced liver injury in 69 children from China. Gut Liver. 2015;9(4):525. doi: 10.5009/gnl14184
25. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. Lancet Neurol. 2018;17(6):530–538. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30107-8
26. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. Lancet Neurol. 2013;12 (3):244–252. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70323-X
27. Kikuchi D, Obara T, Kashiwagura S, et al. Trends in prescription of anti-seizure medicines for Japanese pediatric outpatients during 2013–2019. Epilepsy Behav Rep. 2021;16:100474. doi: 10.1016/j.ebr.2021.100474
28. Heger K, Skipsfjord J, Kiselev Y, et al. Changes in the use of anti-seizure medications in children and adolescents in Norway, 2009–2018. Epilepsy Res. 2022;181:106872. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2022.106872
29. Kılıç B, Serdaroğlu E, Polat BG, et al. Trends in the choice of antiseizure medications in juvenile myoclonic epilepsy: a retrospective multi-center study from Turkey between 2010 and 2020. Seizure. 2022;99:48–53. doi: 10.1016/j.seizure.2022.05.005
30. Hayashi PH, Rockey DC, Fontana RJ, et al. Death and liver transplantation within 2 years of onset of drug-induced liver injury. Hepatology. 2017;66(4):1275–1285. doi: 10.1002/hep.29283
31. Devarbhavi H, Kurien SS, Raj S, et al. Idiosyncratic drug-induced liver injury associated with and without drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. Am J Gastroenterol. 2022;117 (10):1709–1713. doi: 10.14309/ajg.0000000000001913
32. Lucena M, Medina-Caliz I, Almarza M, et al., editors. Clinical phenotype and outcome of dress cases in the Spanish and Latin-American dili registries. Proceedings for Annual Meeting of The Japanese Pharmacological Society WCP2018 (The 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology); Kyoto, Japan. Japanese Pharmacological Society; 2018.
33. Huang YS, Wu CY, Chang TT, et al. Drug-induced liver injury associated with severe cutaneous adverse drug reactions: a nationwide study in Taiwan. Liver Int. 2021;41(11):2671–2680. doi: 10.1111/liv.14990
34. Guvenir H, Misirlioglu ED, Civelek E, et al. The frequency and clinical features of hypersensitivity reactions to antiepileptic drugs in children: a prospective study. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018;6 (6):2043–2050. doi: 10.1016/j.jaip.2018.02.018
35. Ordoñez L, Salgueiro E, Jimeno F, et al. Spontaneous reporting of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis associated with antiepileptic drugs. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2015;19(14):2732–2737.
36. Alfares I, Javaid MS, Chen Z, et al. Sex differences in the risk of cutaneous adverse drug reactions induced by antiseizure medications: a systematic review and meta-analysis. CNS Drugs. 2021;35 (2):161–176. doi: 10.1007/s40263-021-00794-0
37. Alvestad S, Lydersen S, Brodtkorb E. Rash from antiepileptic drugs: influence by gender, age, and learning disability. Epilepsia. 2007;48 (7):1360–1365. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01109.x
38. Wang X-Q, Lang S-Y, Shi X-B, et al. Antiepileptic drug-induced skin reactions: a retrospective study and analysis in 3793 Chinese patients with epilepsy. Clin Neurol Neurosur. 2012;114(7):862–865. doi: 10.1016/j.clineuro.2012.01.019
39. Handoko KB, van Puijenbroek EP, Bijl AH, et al. Influence of chemical structure on hypersensitivity reactions induced by antiepileptic drugs: the role of the aromatic ring. Drug Saf. 2008;31(8):695. doi: 10.2165/00002018-200831080-00006
40. Spielberg SP, Gordon GB, Blake DA, et al. Anticonvulsant toxicity in vitro: possible role of arene oxides. J Pharmacol Exp Ther. 1981;217(2):386–389.
41. Pellock JM. Felbamate. Epilepsia. 1999;40(s5):s57–s62. doi: 10.1111/j.1528-1157.1999.tb00920.x
42. Franco V, Barbieri MA, Cutroneo PM, et al. Pediatric adverse reactions to antiseizure medications–an analysis of data from the Italian spontaneous reporting system (2001–2019). Epilepsy Behav. 2021;119:107989. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.107989
43. Attilakos A, Dinopoulos A, Paschalidou M, et al. Effect of levetiracetam monotherapy on liver enzymes and creatine kinase concentrations in children with epilepsy: a prospective study. J Clin Neurol. 2018;14(4):594–595. doi: 10.3988/jcn.2018.14.4.594
44. Rogalewski A, Zuhorn F, Wilkens L, et al. Severe drug-induced liver injury caused by levetiracetam–A case report and review of the literature. Epilepsy Behav Rep. 2021;16:100464. doi: 10.1016/j.ebr.2021.100464
45. Friis M, Kristensen O, Boas J, et al. Therapeutic experiences with 947 epileptic out-patients in oxcarbazepine treatment. Acta Neurol Scand. 1993;87(3):224–227. doi: 10.1111/j.1600-0404.1993.tb04106.x
46. Inoue Y, Ohtsuka Y, Group S-S. Long-term safety and efficacy of stiripentol for the treatment of Dravet syndrome: a multicenter, open-label study in Japan. Epilepsy Res. 2015;113:90–97. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2015.03.012
47. Jogamoto T, Yamamoto Y, Fukuda M, et al. Add-on stiripentol elevates serum valproate levels in patients with or without concomitant topiramate therapy. Epilepsy Res. 2017;130:7–12. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2016.12.014
48. Tseng Y-L, Huang C-R, Lin C-H, et al. Risk factors of hyperammonemia in patients with epilepsy under valproic acid therapy. Medicine. 2014;93(11):e66. doi: 10.1097/MD.0000000000000066
49. Yamamoto Y, Takahashi Y, Imai K, et al. Risk factors for hyperammonemia in pediatric patients with epilepsy. Epilepsia. 2013;54 (6):983–989. doi: 10.1111/epi.12125
50. Tsien MZ, Cordova J, Qadir A, et al. Topiramate-induced acute liver failure in a pediatric patient: a case report and review of literature. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016;63(3):e37–e8. doi: 10.1097/MPG.0000000000000566
51. Noh Y, Kim DW, Chu K, et al. Topiramate increases the risk of valproic acid–induced encephalopathy. Epilepsia. 2013;54(1):e1–e4. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03532.x
52. Hamer H, Knake S, Schomburg U, et al. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy in the presence of topiramate. Neurology. 2000;54(1):230–232. doi: 10.1212/WNL.54.1.230
53. Khouri C, Petit C, Tod M, et al. Adverse drug reaction risks obtained from meta-analyses and pharmacovigilance disproportionality analyses are correlated in most cases. J Clin Epidemiol. 2021;134:14–21. doi: 10.1016/j.jclinepi.2021.01.015
54. García-Cortés M, Ortega-Alonso A, Lucena MI, et al. Drug-induced liver injury: a safety review. Expert Opin Drug Saf. 2018;17 (8):795–804. doi: 10.1080/14740338.2018.1505861
55. Faillie J-L. Case–non-case studies: principle, methods, bias and interpretation. Therapie. 2019;74(2):225–232. doi: 10.1016/j.therap.2019.01.006

International Journal of Clinical Pharmacy
https://doi.org/10.1007/s11096-025-01935-x

RESEARCH ARTICLE

Influence of patient age and sex on drug-induced liver injury caused by antiseizure medications: a disproportionality analysis of VigiBase

Sanja Petrović[1,2] · Milena Kovačević[2] · Sandra Vezmar Kovačević[2] · Branislava Miljković[2]

Received: 26 November 2024 / Accepted: 5 May 2025

Abstract

Background While it has been recognised that children may be at a greater risk of developing valproic acid-induced hepatotoxicity, it is less known if age and sex represent risk factors for drug-induced liver injury (DILI) caused by other antiseizure medications (ASMs).

Aim To investigate the influence of patient age and sex on DILI caused by ASMs.

Method To estimate hepatotoxic potential of 24 ASMs, deduplicated safety reports from VigiBase were accessed and disproportionality analysis was conducted by calculating Empirical Bayesian Geometric Mean and its 90% confidence interval (EB05, EB95). For ASMs with identified signals of disproportionate reporting (EB05 > 2, N > 0) for at least one hepatotoxicity-related event, we compared reporting frequency of overall hepatotoxicity among different age groups and between males and females by combining all events of interest into one custom term "overall DILI". The same analysis was conducted using the custom term "liver failure".

Results Signals of disproportionate reporting were identified for 14 (58.33%) ASMs. Valproic acid and carbamazepine had the highest number of identified signals (25 and 17, respectively). Among the 14 ASMs with identified signals, seven (50%) had disproportionally higher reporting of overall DILI in children, one (7.14%) in older people, and nine (64.29%) in females. Further, six (42.86%) ASMs had disproportionally higher reporting of liver failure in children and three (21.43%) in females.

Conclusion Our study suggests the importance of considering patient age and sex when assessing the risk of DILI from specific ASMs. However, the results are mainly hypothesis-generating and the identified signals require further investigation.

Keywords Adverse drug reaction reporting systems · Age factors · Anticonvulsants · Drug-induced liver injury · Sex factors

Impact statements

- The findings highlight the broad spectrum of hepatotoxic effects associated with certain antiseizure medications (ASMs), ranging from liver enzyme elevations to acute liver failure.
- The observed differences in hepatotoxic risk based on patient age and sex suggest that personalised risk assessment should be integrated into treatment planning for patients with epilepsy.
- Given that diagnosing drug-induced liver injury (DILI) often requires a high index of suspicion, these findings may assist healthcare professionals by clarifying the specific hepatotoxicity profiles of individual ASMs and the influence of patient age and sex, supporting earlier DILI recognition and improved patient safety and therapeutic outcomes.
- While the study provides important real-world insights, the findings are primarily hypothesis-generating and warrant further investigation.

✉ Sanja Petrović
ph.sanja.p@gmail.com

[1] PrimeVigilance d.o.o, Đorđa Stanojevića 14, 11070 Belgrade, Serbia

[2] Department of Pharmacokinetics and Clinical Pharmacy, University of Belgrade – Faculty of Pharmacy, Belgrade, Serbia

Introduction

Drug-induced liver injury (DILI) is an adverse reaction to drugs that results in alteration of liver enzymes when all other aetiologies of liver injury have been excluded. Clinically, it presents with a variety of phenotypes and ranges in severity from mild asymptomatic liver test abnormalities to acute liver failure. The occurrence of DILI is uncommon in clinical settings and reported incidence rates vary considerably across different countries, likely due to inconsistent diagnostic criteria and differences in the study design and population [1]. Although rare, DILI is one of the most common reasons for failure of drugs in clinical trials or their withdrawal from the market [2]. For this reason, it has been a subject of increasing interest, and extensive efforts have been made to increase knowledge regarding responsible drugs, mechanisms, risk factors, and diagnostic tools in recent years [3, 4].

DILI is classically divided into two types: intrinsic and idiosyncratic. Intrinsic DILI is generally dose-dependent and predictable. In contrast, idiosyncratic DILI is unpredictable and lacks a clear dose dependence. This type of DILI is considered a complex process influenced by an interplay of multiple factors, including drug properties, individual patient characteristics, and environmental conditions [5]. It is believed that drug exposure and drug properties play primary roles at the initial stages of cellular damage [5]. However, as the process advances, patient factors become important in determining the response to toxic insults [5]. Among these patient factors are age and sex. Namely, as age and sex may influence drug handling, toxicological response, inflammation and immune response, and tissue injury and repair, they may interact with drug specific properties at multiple levels to determine high-risk populations for specific drugs [5].

As a therapeutic class, antiseizure medications (ASMs) are consistently reported among the leading causes of clinically apparent liver injury and drug-induced acute liver failure [6–8]. This is primarily attributed to the hepatotoxic potential of some older generation ASMs (carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and valproic acid) and lamotrigine, while majority of newer ASMs seem to have a lower likelihood of causing liver damage [9]. While it has been recognised that children may be at a greater risk of developing valproic acid-induced hepatotoxicity [10], it is less known if age and sex represent risk factors for DILI caused by other ASMs. Therefore, the aim of this study was to explore the influence of patient age and sex on DILI caused by ASMs.

For this aim, we used VigiBase, the WHO global database of reported potential side effects of medicinal products, as a data source. VigiBase was founded in 1968 by the WHO Programme for International Drug Monitoring and is currently maintained by Uppsala Monitoring Centre [11]. It contains over 30 million reports collected globally, representing the largest database of its kind worldwide [12]. Clinical trials, primarily focused on assessing efficacy endpoints, often lack the power to detect rare adverse events. Consequently, spontaneous adverse event reporting systems like VigiBase have an important role in providing drug safety information. This is particularly true for women of childbearing potential, children, and older people who are often excluded from clinical trials or are underrepresented. Considering this and the rarity of DILI, we assumed this large dataset would provide us enough cases to analyse data across different age and sex categories.

Aim

The aim of this study was to explore the influence of patient age and sex on DILI caused by ASMs.

Ethics approval

Ethical approval was not required for this study as it was conducted using anonymised health-related data.

Method

Using Empirica™ Signal software, Version 9.1 (Oracle Corporation, Redwood Shores, CA), deduplicated safety reports reported in VigiBase and released in the fourth quarter of 2022 were accessed to obtain information on hepatotoxic potential of 24 ASMs (brivaracetam, carbamazepine, clobazam, clonazepam, eslicarbazepine, ethosuximide, felbamate, gabapentin, lacosamide, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, perampanel, phenobarbital, phenytoin, pregabalin, primidone, rufinamide, stiripentol, tiagabine, topiramate, valproic acid, vigabatrin, and zonisamide). ASMs were searched by their generic names and cases in which at least one of them was marked as suspected or interacting drug were identified. To search for hepatotoxicity-related adverse drug events, Preferred Terms (PTs) of Medical Dictionary for Regulatory Activities (version 25.0) related to various types and degrees of liver injury were used [13]. Then, using all other drugs reported in VigiBase as a comparator, a disproportionality analysis was conducted.

Disproportionality analysis compares the observed adverse drug event count to the count that would be expected if occurrences of drugs and events in reports were independent. It is based on the null hypothesis that reporting is random, and a given event may be attributed to any of the drugs taken by the patient [14]. If there

is an association of the event with a drug, that drug-event combination will appear more often than expected from chance [14]. Therefore, by comparing the observed adverse drug event count to the expected count derived from the overall database, disproportionality analysis quantifies "unexpectedness" [15]. Various algorithms can be used to determine "unexpectedness" [15]. We used the Multi-item Gamma Poisson Shrinker algorithm which estimates Empirical Bayesian Geometric Mean (EBGM) and its 90% confidence interval (CI; EB05, EB95).

EBGM is an improved estimate of the relative reporting ratio (RRR) and indicates the strength of the reporting relationship between a particular drug and event. It is defined as the exponential of expectation value of log(RRR), where, in this case, the probabilities determining expected value are not based on assuming independence of drugs and events, but are based on statistical measures of the dependencies exhibited in the database overall and for each drug-event combination, and is described in detail elsewhere [16]. To detect a signal of disproportionate reporting, we used the commonly applied threshold of EB05 > 2, N > 0 [17]. EB05 > 2 suggests that a particular drug-event pair occurs more than twice the expected rate, based on the data in the database. Standard stratification by age group, sex, and report year was applied to deal with confounding due to, for example, a drug being administered only to older people or being new on the market.

For ASMs with identified signals of disproportionate reporting for at least one of hepatotoxicity-related events, we compared reporting frequency of overall hepatotoxicity among different age groups and between males and females. All PTs of interest were combined into one custom term "overall DILI" and age- and sex-specific EBGM values for the custom term were calculated for the subsets of data concerning different age groups (children [0–17 years], adults [18–64 years], and older people [65 years or older]) and each sex (male and female). To identify drugs with age- and/or sex-biased reporting frequency, corresponding 90% CIs of EBGM values were compared; drugs associated with an increased reporting frequency of hepatotoxicity in one age group were selected by EB05 for that age group being higher than EB95 for the other age groups and drugs associated with an increased reporting frequency in one sex were selected by EB05 for that sex being higher than EB95 for another sex. The same analysis was conducted using the custom term "liver failure" which was created by combining PTs Acute hepatic failure, Coma hepatic, Hepatic encephalopathy, Hepatic failure, Hepatitis fulminant, and Liver transplant.

Results

Based on the disproportionality analysis, signals of disproportionate reporting for at least one of hepatotoxicity-related events were identified for carbamazepine, clobazam, felbamate, lacosamide, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin, primidone, stiripentol, topiramate, valproic acid, and zonisamide. Valproic acid and carbamazepine had the highest number of identified signals (25 and 17, respectively), while primidone and topiramate had one signal each. Most of the signals corresponded to hepatocellular type of liver injury, but mixed and cholestatic types were also reported. For the most serious events of hepatotoxicity (any of the following PTs: Acute hepatic failure, Coma hepatic, Hepatic encephalopathy, Hepatic failure, Hepatitis fulminant, or Liver transplant), signals were detected for carbamazepine, felbamate, levetiracetam, phenobarbital, and valproic acid (Table 1).

When different age groups were compared, felbamate, lamotrigine, phenobarbital, phenytoin, stiripentol, topiramate, and valproic acid had disproportionally higher reporting of overall DILI in children compared to the other age groups, while levetiracetam had disproportionally higher reporting in older people (Fig. 1).

Carbamazepine, felbamate, lacosamide, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin, and valproic acid had disproportionally higher reporting in females compared to males (Fig. 2).

For the custom term "liver failure", carbamazepine, lamotrigine, phenytoin, stiripentol, topiramate, and valproic acid had disproportionally higher reporting in children compared to the other age groups, while carbamazepine, phenytoin, and valproic acid had disproportionally higher reporting in females compared to males (Table 2).

Discussion

Statement of key findings

A growing body of evidence suggests that neither age nor sex are general risk factors for DILI but that age- and sex-differences in DILI risk are drug-specific [5]. While one previous study examined DILI associated with ASMs using data from the FDA Adverse Event Reporting System—without stratifying by patient age or sex [18]—this is, to our knowledge, the first study to investigate age and sex as risk factors for ASM-induced DILI in the overall population.

Using VigiBase, we identified signals of disproportionate reporting of hepatotoxicity-related adverse drug

Table 1 Signals of disproportionate reporting of hepatotoxicity-related adverse drug events in the overall population

ASM	MedDRA preferred term	N	EBGM (90% CI)
Carbamazepine	Acute hepatic failure	46	2.82 (2.20, 3.57)
	Blood alkaline phosphatase increased	413	3.24 (2.98, 3.51)
	Cholestasis	122	4.14 (3.56, 4.79)
	Drug-induced liver injury	171	6.05 (5.33, 6.85)
	Gamma-glutamyltransferase increased	695	6.77 (6.35, 7.20)
	Hepatic cytolysis	130	4.71 (4.07, 5.43)
	Hepatic enzyme increased	616	2.79 (2.61, 2.98)
	Hepatic function abnormal	1254	3.06 (2.92, 3.20)
	Hepatic necrosis	54	2.53 (2.01, 3.14)
	Hepatitis	770	2.83 (2.67, 3.00)
	Hepatitis cholestatic	221	2.61 (2.33, 2.91)
	Hepatitis fulminant	20	2.95 (2.02, 4.19)
	Hepatitis toxic	38	3.19 (2.43, 4.13)
	Hyperammonaemia	42	3.74 (2.89, 4.79)
	Liver function test abnormal	239	2.24 (2.02, 2.49)
	Liver injury	99	3.19 (2.70, 3.75)
	Mixed liver injury	17	4.43 (2.93, 6.48)
Clobazam	Gamma-glutamyltransferase increased	26	3.36 (2.41, 4.58)
	Hepatic cytolysis	22	4.11 (2.86, 5.75)
	Hyperammonaemia	15	6.19 (3.94, 9.54)
Felbamate	Gamma-glutamyltransferase increased	18	3.27 (2.19, 4.74)
	Hepatic failure	21	5.85 (4.03, 8.30)
	Hepatic function abnormal	73	3.59 (2.95, 4.34)
Lacosamide	Cholestasis	18	3.21 (2.15, 4.64)
	Hepatic cytolysis	26	3.34 (2.40, 4.56)
	Hyperammonaemia	15	6.13 (3.91, 9.44)
Lamotrigine	Drug-induced liver injury	144	4.68 (4.07, 5.35)
	Hepatic cytolysis	90	3.32 (2.78, 3.93)
	Hepatic function abnormal	364	2.26 (2.08, 2.47)
Levetiracetam	Acute hepatic failure	54	3.50 (2.78, 4.35)
	Cholestasis	104	5.28 (4.48, 6.19)
	Cholestatic liver injury	11	4.25 (2.54, 6.80)
	Gamma-glutamyltransferase increased	98	2.49 (2.11, 2.94)
	Hepatic cytolysis	145	5.30 (4.61, 6.06)
	Hepatic enzyme increased	473	3.24 (3.00, 3.49)
	Hepatitis acute	33	2.85 (2.12, 3.75)
	Hyperammonaemia	56	7.11 (5.67, 8.84)
	Liver function test increased	83	2.41 (2.00, 2.87)
	Mixed liver injury	17	4.97 (3.28, 7.28)
Oxcarbazepine	Cholestasis	23	2.86 (2.01, 3.97)
	Gamma-glutamyltransferase increased	96	4.85 (4.09, 5.72)
	Hyperammonaemia	14	3.46 (2.20, 5.25)

Table 1 (continued)

ASM	MedDRA preferred term	N	EBGM (90% CI)
Phenobarbital	Acute hepatic failure	13	3.28 (2.04, 5.04)
	Cholestasis	28	4.99 (3.62, 6.74)
	Drug-induced liver injury	18	3.09 (2.07, 4.47)
	Gamma-glutamyltransferase increased	85	6.00 (5.00, 7.15)
	Hepatic cytolysis	24	4.01 (2.84, 5.53)
	Hepatic failure	37	3.20 (2.43, 4.16)
	Hepatic function abnormal	123	2.40 (2.07, 2.78)
	Hepatitis	101	2.84 (2.40, 3.33)
	Hepatitis toxic	11	4.41 (2.63, 7.06)
	Hyperammonaemia	35	14.39 (9.86, 19.68)
	Liver injury	33	5.20 (3.87, 6.86)
	Transaminases increased	38	3.12 (2.38, 4.04)
Phenytoin	Blood alkaline phosphatase increased	282	2.92 (2.64, 3.22)
	Gamma-glutamyltransferase increased	309	3.70 (3.37, 4.06)
	Hepatic function abnormal	684	2.19 (2.05, 2.33)
	Hepatitis	483	2.36 (2.19, 2.54)
	Hepatotoxicity	88	2.79 (2.33, 3.31)
	Hyperammonaemia	32	3.16 (2.34, 4.18)
	Liver function test abnormal	298	2.81 (2.55, 3.09)
	Mixed liver injury	17	4.59 (3.03, 6.72)
Primidone	Gamma-glutamyltransferase increased	16	3.22 (2.10, 4.76)
Stiripentol	Gamma-glutamyltransferase increased	6	5.22 (2.40, 13.91)
	Hyperammonaemia	10	42.82 (24.35, 70.96)
Topiramate	Hyperammonaemia	110	24.05 (20.50, 28.06)
Valproic acid	Acute hepatic failure	127	5.22 (4.50, 6.02)
	Alanine aminotransferase increased	860	2.64 (2.50, 2.79)
	Aspartate aminotransferase increased	787	2.99 (2.82, 3.17)
	Blood alkaline phosphatase increased	286	2.50 (2.27, 2.75)
	Coma hepatic	37	8.35 (6.23, 11.22)
	Drug-induced liver injury	157	3.86 (3.38, 4.40)
	Gamma-glutamyltransferase increased	338	3.20 (2.92, 3.49)
	Hepatic cytolysis	140	3.51 (3.05, 4.02)
	Hepatic encephalopathy	81	5.03 (4.18, 6.02)
	Hepatic enzyme increased	811	3.00 (2.83, 3.17)
	Hepatic failure	552	6.29 (5.86, 6.74)
	Hepatic function abnormal	1844	4.94 (4.75, 5.13)
	Hepatic necrosis	90	4.25 (3.57, 5.04)
	Hepatitis	533	2.24 (2.09, 2.41)
	Hepatitis acute	69	3.34 (2.73, 4.05)
	Hepatitis fulminant	34	4.10 (3.07, 5.38)
	Hepatitis toxic	35	2.72 (2.05, 3.56)
	Hepatocellular injury	234	3.91 (3.51, 4.35)

Table 1 (continued)

ASM	MedDRA preferred term	N	EBGM (90% CI)
	Hepatotoxicity	213	4.54 (4.06, 5.08)
	Hyperammonaemia	1519	95.92 (91.94, 100.04)
	Liver function test abnormal	394	2.82 (2.59, 3.06)
	Liver injury	275	6.03 (5.46, 6.65)
	Mixed liver injury	18	3.78 (2.53, 5.48)
	Transaminases abnormal	11	4.58 (2.73, 7.34)
	Transaminases increased	394	4.52 (4.16, 4.90)
Zonisamide	Drug-induced liver injury	16	4.52 (2.95, 6.69)
	Hepatic function abnormal	41	3.10 (2.38, 3.97)
	Hyperammonaemia	13	8.24 (4.60, 16.89)

No signals of disproportionate reporting for any of the hepatotoxicity-related adverse drug events were identified for brivaracetam, clonazepam, eslicarbazepine, ethosuximide, gabapentin, perampanel, pregabalin, rufinamide, tiagabine, and vigabatrin

ASM, antiseizure medication; CI, confidence interval; EBGM, empirical Bayesian geometric mean; MedDRA, medical dictionary for regulatory activities

events for 14 ASMs (carbamazepine, clobazam, felbamate, lacosamide, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin, primidone, stiripentol, topiramate, valproic acid, and zonisamide) and found that age and sex may influence the reporting frequency of some ASMs-induced hepatotoxicity. Specifically, seven ASMs had disproportionally higher reporting of overall DILI in children, one in older people, and nine in females. Further, six ASMs had disproportionally higher reporting of liver failure in children and three in females.

Interpretation

Drugs may initiate hepatotoxicity through diverse mechanisms such as reactive metabolites (RMs) formation, oxidative stress, mitochondrial injury, and inhibition of bile acid excretion. Indeed, most of the ASMs with identified signals are known to form RMs, to lead to oxidative stress, and/or to cause mitochondrial toxicity [19–23]. As noted above, patient age and sex may interact with these drug specific effects at multiple levels to determine high-risk populations for specific drugs [5]. In the present study, felbamate, lamotrigine, phenobarbital, phenytoin, stiripentol, topiramate, and valproic acid had disproportionally higher reporting of hepatotoxicity in children compared to the other age groups, while levetiracetam had disproportionally higher reporting in older people.

For valproic acid it has been recognised that children, particularly younger ones, may be at a greater risk of developing hepatotoxicity [10]. This has been attributed to differences in drug metabolism and reduced plasma protein binding [24]. Generally, important differences have been found in the paediatric population compared with adults both for phase I and phase II drug-metabolising enzymes [25]. These differences can result in increased levels of RMs in children, making them more susceptible to DILI caused by certain ASMs. Further, a previous data-mining analysis showed that mitochondrial liability was more prevalent among the drugs with an increased paediatric reporting frequency, likely due to underlying inborn mitochondrial defects that manifest early in life [26]. This may explain the results from our study as felbamate, lamotrigine, phenobarbital, phenytoin, topiramate, and valproic acid have been linked to mitochondrial toxicity [22]. However, carbamazepine, levetiracetam, oxcarbazepine and zonisamide may also impar mitochondrial function [22] and did not show age-biased reporting, although for carbamazepine age-biased reporting was detected for liver failure. Lastly, age-biased reporting may be expected for some drugs considering the treated population. Specifically, higher reporting in children for stiripentol is expected due to its approved use in treating seizures associated with Dravet syndrome, which mostly develops during the first year of life [27].

The reason for disproportionally higher reporting of levetiracetam hepatotoxicity in older people remains unclear. Levetiracetam has minimal hepatic metabolism and does not affect CYP-450 isoenzyme activity [28]. The mechanism underlying its hepatotoxicity is not well understood, but one study found that high fever, allergies and elevated liver enzymes occurred in the early stage of levetiracetam administration, indicating immune-mediated hepatotoxicity [29]. However, the increased risk in older people is not supported by the literature, as in the recent literature review only two of 17 cases concerned older people [30]. Already mentioned data-mining analysis showed that high lipophilicity and biliary excretion were more common among drugs associated with a higher reporting frequency in older people [26], but these are not characteristics of levetiracetam. Deeper understanding of the mechanism underlying levetiracetam

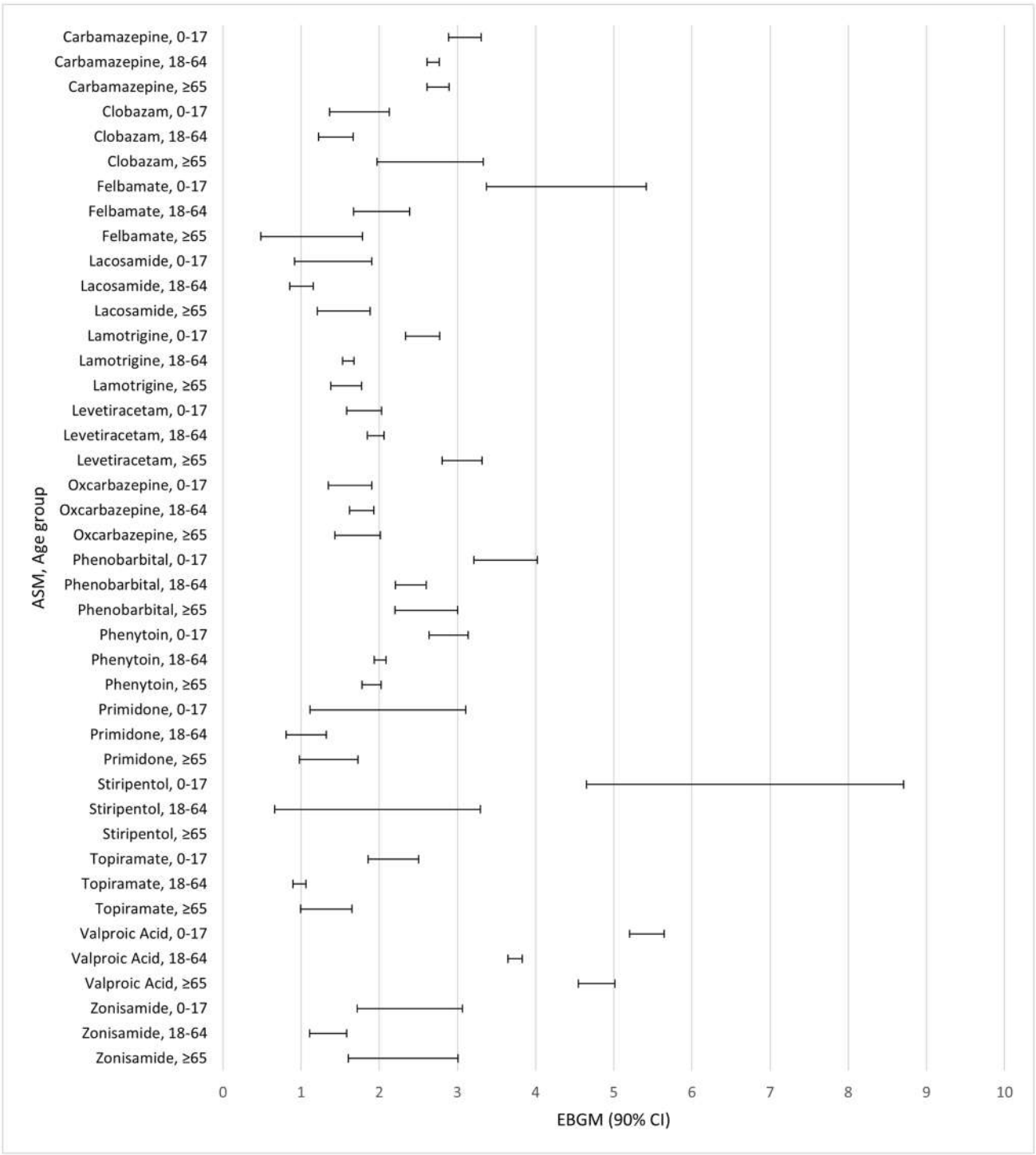

Fig. 1 Overall drug-induced liver injury reporting frequency by age group for ASMs with identified signals of disproportionate reporting for at least one of hepatotoxicity-related events Abbreviations: ASM: antiseizure medication; CI: confidence interval; EBGM: empirical Bayesian geometric mean. Note: For ASMs with identified signals of disproportionate reporting for at least one of hepatotoxicity-related events, all hepatotoxicity-related events were combined into one custom term "overall DILI" and age-specific EBGM values for this custom term were calculated for data subsets corresponding to different age groups: children (0–17 years), adults (18–64 years), and older people (65 years and above)

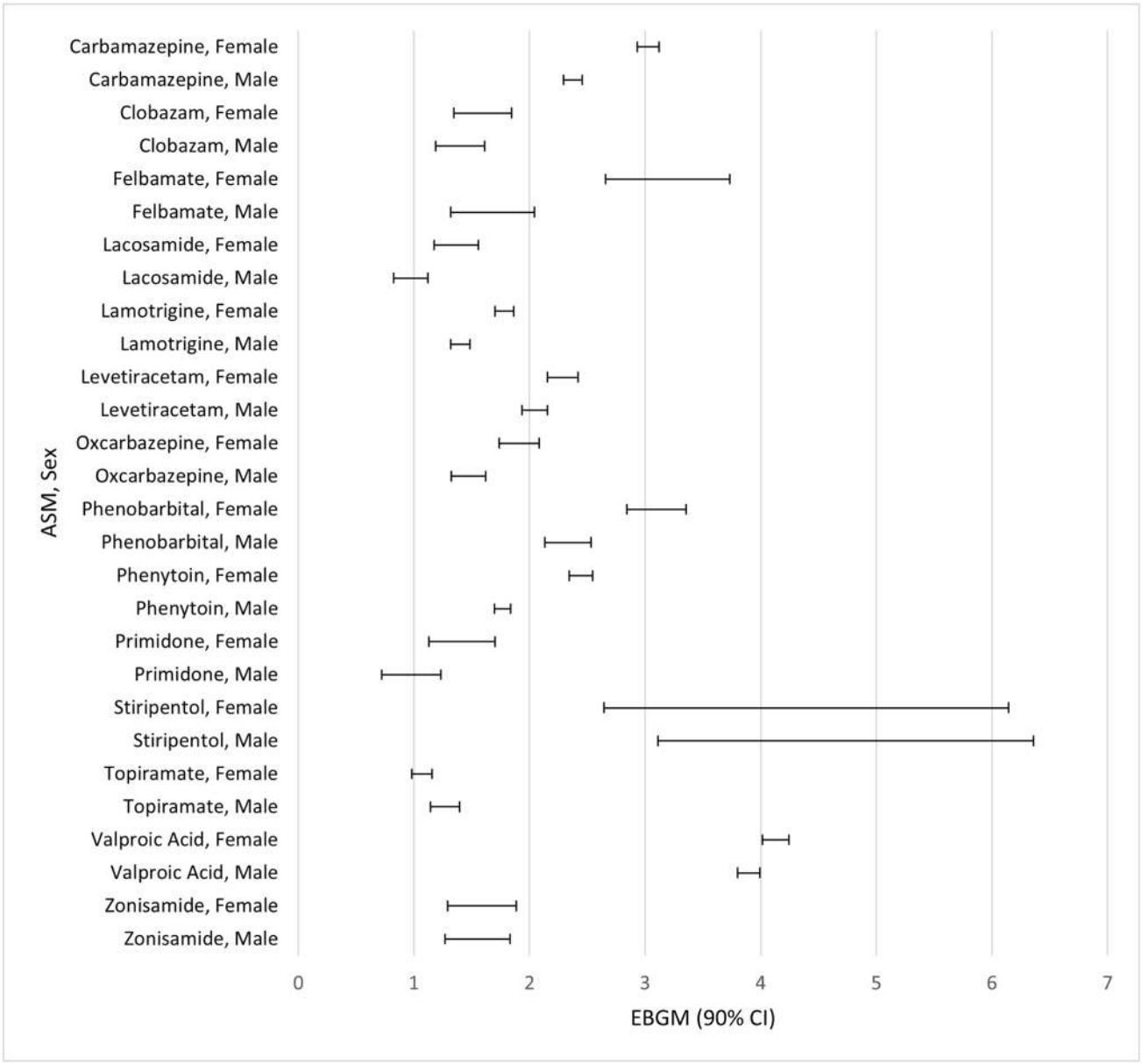

Fig. 2 Overall drug-induced liver injury reporting frequency by sex for ASMs with identified signals of disproportionate reporting for at least one of hepatotoxicity-related events Abbreviations: ASM: antiseizure medication; CI: confidence interval; EBGM: empirical Bayesian geometric mean. Note: For ASMs with identified signals of disproportionate reporting for at least one of hepatotoxicity-related events, all hepatotoxicity-related events were combined into one custom term "overall DILI" and sex-specific EBGM values for this custom term were calculated separately for the male and female subsets of the data

hepatotoxicity is needed to clarify the observed association and the possible influence of confounding factors.

When it comes to sex differences, carbamazepine, felbamate, lacosamide, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin, and valproic acid had disproportionally higher reporting of hepatotoxicity in females compared to males and no ASMs had disproportionally higher reporting in males compared to females. There are several factors that may put women at a higher risk of hepatotoxicity caused by certain ASMs. First, sex-specific differences in gene expression or activity of drug metabolising enzymes [31] may lead to higher levels of RMs in women. Second, estradiol, while having some protective effects on hepatocytes, can also impair mitochondrial β-oxidation and thus can contribute to mitochondrial adverse effects caused by ASMs [32, 33]. Lastly, a sex bias in immune response and inflammation has been observed, with females having more severe hepatitis, more antibody

Table 2 Disproportionality analysis for liver failure cases by age group and sex

ASM	Age group						Sex			
	0–17		18–64		≥65		Female		Male	
	N	EBGM (90% CI)	N	EBGM (90% CI)	N	EBGM (90% CI)	N	EBGM (90% CI)	N	EBGM (90% CI)
Carbamazepine	54	**4.25 (3.38, 5.29)**	117	1.96 (1.68, 2.28)	25	1.23 (0.88, 1.69)	139	**2.85 (2.47, 3.27)**	80	1.51 (1.25, 1.81)
Clobazam	7	2.57 (1.34, 4.56)	7	1.50 (0.78, 2.66)	1	0.72 (0.15, 2.46)	12	2.51 (1.53, 3.92)	5	0.95 (0.44, 1.84)
Felbamate	9	5.90 (3.25, 10.48)	12	5.11 (3.11, 8.05)	0	–	14	6.20 (3.87, 9.79)	7	2.99 (1.56, 5.30)
Lacosamide	1	0.75 (0.15, 2.62)	9	1.23 (0.70, 2.06)	7	2.33 (1.22, 4.12)	11	1.60 (0.96, 2.54)	11	1.40 (0.84, 2.23)
Lamotrigine	47	**3.94 (3.08, 4.97)**	113	2.00 (1.71, 2.32)	6	0.76 (0.38, 1.40)	124	2.22 (1.91, 2.57)	62	1.69 (1.37, 2.07)
Levetiracetam	17	2.50 (1.65, 3.65)	72	2.53 (2.08, 3.06)	24	2.55 (1.81, 3.52)	66	2.68 (2.18, 3.27)	63	2.15 (1.74, 2.63)
Oxcarbazepine	9	1.82 (1.03, 3.04)	11	0.81 (0.48, 1.29)	1	0.28 (0.06, 0.96)	17	1.30 (0.86, 1.90)	6	0.48 (0.24, 0.88)
Phenobarbital	24	5.21 (3.69, 7.21)	33	3.62 (2.70, 4.78)	2	0.68 (0.21, 1.78)	34	4.41 (3.30, 5.79)	26	2.73 (1.96, 3.72)
Phenytoin	35	**4.37 (3.28, 5.71)**	124	2.27 (1.95, 2.62)	21	1.06 (0.73, 1.49)	96	**2.57 (2.17, 3.03)**	95	1.69 (1.43, 2.00)
Primidone	2	2.18 (0.65, 5.82)	4	1.51 (0.64, 3.16)	2	0.94 (0.29, 2.46)	6	1.97 (0.98, 3.64)	1	0.41 (0.08, 1.42)
Stiripentol	5	**6.39 (2.46, 24.80)**	0	–	0	–	2	1.99 (0.59, 5.29)	5	6.74 (2.33, 31.43)
Topiramate	22	**4.41 (3.07, 6.17)**	36	1.35 (1.02, 1.76)	3	1.02 (0.38, 2.32)	45	1.63 (1.27, 2.07)	27	1.79 (1.29, 2.42)
Valproic acid	230	**11.26 (10.06, 12.59)**	303	4.36 (3.96, 4.79)	64	4.15 (3.36, 5.07)	341	**6.46 (5.90, 7.05)**	315	4.75 (4.33, 5.21)
Zonisamide	3	1.80 (0.67, 4.13)	7	1.40 (0.73, 2.49)	0	–	4	0.94 (0.40, 1.95)	7	1.60 (0.84, 2.84)

For ASMs with identified signals of disproportionate reporting for at least one of hepatotoxicity-related events, six most serious hepatotoxicity-related events (acute hepatic failure, coma hepatic, hepatic encephalopathy, hepatic failure, hepatitis fulminant, and liver transplant) were combined into one custom term "liver failure" and age- and sex-specific EBGM values for this custom term were calculated for data subsets corresponding to different age groups (children [0–17 years], adults [18–64 years], and older people [65 years and above]) and for the male and female subsets of the data. Bold indicates disproportionally higher reporting in respective subgroup compared to the other subgroup(s)

ASM, antiseizure medication; CI, confidence interval; EBGM, empirical Bayesian geometric mean

production, and a higher level of pro-inflammatory hepatic cytokines compared to males [34]. Therefore, several sex-specific attributes may interact with ASMs properties, leading to a higher susceptibility to hepatotoxicity caused by certain ASMs in females.

Female patients have been found to be at a greater risk of progressing to acute liver failure [35, 36]. Our study suggests that this risk is drug-specific, with women receiving carbamazepine, phenytoin, and valproic acid requiring particular attention. Further, we found a disproportionate reporting of liver failure associated with certain ASMs in children, with valproic acid showing the highest disparity – an observation consistent with existing literature [10]. Genetic variants of certain enzymes have been shown to play a role in valproic acid-induced hepatotoxicity [37]. As noted above, underlying inborn mitochondrial defects that manifest in the first few years of life can make children a more vulnerable population. In particular, acute liver failure and death from valproic acid-induced liver injury have been reported more frequently in patients with inherited neurometabolic syndromes caused by mutations in the gene encoding polymerase gamma [38]. Although the difference in liver failure reporting between children and other age groups for carbamazepine, lamotrigine, phenytoin, stiripentol, and topiramate was less pronounced, our study suggests that clinicians should also pay attention to children treated with these drugs, although the findings may be confounded by an increased risk of valproic acid-induced hepatotoxicity in children on polytherapy [37].

Strengths and weaknesses

The study is limited by inherent flaws of post-marketing spontaneous reporting systems. Namely, the number of reports received for a specific drug is subject to reporting bias and may be influenced by several factors; high signal scores can arise from a drug being frequently co-prescribed with another drug that causes a particular event, background disease in the treated population, or publicity about an adverse event [39]. Therefore, the probability that an adverse event is drug-related is not the same in all cases and data mining of these systems should only be considered as an exploratory tool to detect signals and generate hypothesis. Once a signal of disproportionate reporting is detected, it needs validation through analysis of other safety data sources including non-clinical and clinical trials, observational studies, and literature. Nonetheless, recent study provided evidence that relative risks obtained from meta-analyses and from disproportionality analyses correlated in most cases [40], suggesting the utility of this approach in investigating drug safety. Moreover, spontaneous reporting systems are considered the most valuable resource for investigating designated medical events i.e., rare but serious

adverse events with strong drug-attributable component [41]. Examples of such events include PTs Acute hepatic failure, Drug-induced liver injury, Hepatic failure, Hepatitis fulminant, and Hepatic necrosis [42].

Conclusion

Our study suggests the importance of considering patient age and sex when assessing the risk of DILI from specific ASMs. While confirming previous findings that children are at a higher risk of developing valproic acid-induced hepatotoxicity, including liver failure, our results suggest that children may also be at a higher risk of overall DILI and liver failure from several other ASMs. In contrast, our data indicate that older people are more susceptible to hepatotoxicity from levetiracetam. Compared to males, females appear more susceptible to overall DILI and liver failure caused by several ASMs. These findings may potentially enable more accurate risk assessment and the development of personalised treatment approaches for individuals using ASMs. However, the results are mainly hypothesis-generating and the identified signals, particularly for levetiracetam, require further investigation. Also, interactions of specific age/sex with other risk factors, such as comorbid diseases, concomitant medications, and genetic risk factors, should be investigated.

Acknowledgements The information within VigiBase comes from a variety of sources, and the probability that the suspected adverse effect is drug-related is not the same in all cases. The results and conclusions of this study do not represent the opinion of the Uppsala Monitoring Centre or the World Health Organisation.

Funding This research was funded by the Ministry of Science, Technological Development and Innovation, Republic of Serbia through two Grant Agreements with University of Belgrade-Faculty of Pharmacy No 451-03-136/2025-03/ 200161 and No 451-03-137/2025-03/ 200161.

Conflicts of interest The authors report there are no competing interests to declare.

References

1. Li X, Tang J, Mao Y. Incidence and risk factors of drug-induced liver injury. Liver Int. 2022;42(9):1999–2014.
2. Watkins PB. Drug safety sciences and the bottleneck in drug development. Clin Pharmacol Ther. 2011;89(6):788–90.
3. Real M, Barnhill MS, Higley C, et al. Drug-induced liver injury: highlights of the recent literature. Drug Saf. 2019;42(3):365–87.
4. Clinton JW, Kiparizoska S, Aggarwal S, et al. Drug-induced liver injury: highlights and controversies in the recent literature. Drug Saf. 2021;44(11):1125–49.
5. Chen M, Suzuki A, Borlak J, et al. Drug-induced liver injury: Interactions between drug properties and host factors. J Hepatol. 2015;63(2):503–14.
6. Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, et al. Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: the DILIN prospective study. Gastroenterology. 2015;148(7):1340-1352.e7.
7. Reuben A, Koch DG, Lee WM, et al. Drug-induced acute liver failure: results of a U.S. multicenter, prospective study. Hepatology. 2010;52(6):2065–76.
8. Björnsson ES. Hepatotoxicity by drugs: the most common implicated agents. Int J Mol Sci. 2016;17(2):224.
9. Au JS, Pockros PJ. Drug-induced liver injury from antiepileptic drugs. Clin Liver Dis. 2013;17(4):687–97.
10. Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. CNS Drugs. 2002;16(10):695–714.
11. Lindquist M. VigiBase, the WHO global ICSR database system: basic facts. Drug Inf J. 2008;42(5):409–19.
12. About VigiBase [Internet]. Available from: https://who-umc.org/vigibase/. Accessed 20 Aug 2023.
13. Petrović S, Kovačević M, Vezmar Kovačević S, et al. Drug-induced liver injury associated with the use of newer antiseizure medications in the elderly: an analysis of data from VigiBase. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2023;19(3):175–83.
14. Moore N, Berdaï D, Blin P, et al. Pharmacovigilance—the next chapter. Therapies. 2019;74(6):557–67.
15. Bate A, Evans SJW. Quantitative signal detection using spontaneous ADR reporting. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2009;18(6):427–36.
16. DuMouchel W, Pregibon D. Empirical bayes screening for multi-item associations. In: Proceedings of the seventh ACM SIGKDD international conference on Knowledge discovery and data mining. San Francisco, CA; 2001. p. 67–76.
17. Deshpande G, Gogolak V, Smith SW. Data mining in drug safety: review of published threshold criteria for defining signals of disproportionate reporting. Pharm Med. 2010;24(1):37–43.
18. Kamitaki BK, Minacapelli CD, Zhang P, et al. Drug-induced liver injury associated with antiseizure medications from the FDA adverse event reporting system (FAERS). Epilepsy Behav. 2021;117: 107832.
19. Pal R, Singh K, Khan SA, et al. Reactive metabolites of the anticonvulsant drugs and approaches to minimize the adverse drug reaction. Eur J Med Chem. 2021;226: 113890.
20. Chen M, Borlak J, Tong W. A Model to predict severity of drug-induced liver injury in humans. Hepatology. 2016;64(3):931–40.
21. Stepan AF, Walker DP, Bauman J, et al. Structural alert/reactive metabolite concept as applied in medicinal chemistry to mitigate the risk of idiosyncratic drug toxicity: a perspective based on the critical examination of trends in the top 200 drugs marketed in the united states. Chem Res Toxicol. 2011;24(9):1345–410.
22. Finsterer J, Scorza FA. Effects of antiepileptic drugs on mitochondrial functions, morphology, kinetics, biogenesis, and survival. Epilepsy Res. 2017;136:5–11.
23. Santos NAG, Medina WSG, Martins NM, et al. Involvement of oxidative stress in the hepatotoxicity induced by aromatic antiepileptic drugs. Toxicol In Vitro. 2008;22(8):1820–4.
24. Felker D, Lynn A, Wang S, et al. Evidence for a potential protective effect of carnitine-pantothenic acid co-treatment on valproic acid-induced hepatotoxicity. Expert Rev Clin Pharmacol. 2014;7(2):211–8.
25. Strolin Benedetti M, Whomsley R, Baltes EL. Differences in absorption, distribution, metabolism and excretion of xenobiotics between the paediatric and adult populations. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2005;1(3):447–71.
26. Hunt CM, Yuen NA, Stirnadel-Farrant HA, et al. Age-related differences in reporting of drug-associated liver injury: data-mining

of WHO safety report database. Regul Toxicol Pharmacol. 2014;70(2):519–26.
27. Zulfiqar Ali Q, Marques P, Selvarajah A, et al. Starting stiripentol in adults with Dravet syndrome? Watch for ammonia and carnitine. Epilepsia. 2020;61(11):2435–41.
28. Patsalos PN. Clinical pharmacokinetics of levetiracetam. Clin Pharmacokinet. 2004;43(11):707–24.
29. Sun W, He Y, Li Z, et al. Analysis of the clinical characteristics of the liver injury induced by levetiracetam. J Pharm Pharmacol. 2022;74(3):409–14.
30. Jain RS, Srivastava T, Sharma P, et al. Levetiracetam-mediated drug-induced liver injury—a rare presentation and review of literature. Ann Indian Acad Neurol. 2024;27(1):87–90.
31. Waxman DJ, Holloway MG. Sex differences in the expression of hepatic drug metabolizing enzymes. Mol Pharmacol. 2009;76(2):215–28.
32. Xu L, Yuan Y, Che Z, et al. The hepatoprotective and hepatotoxic roles of sex and sex-related hormones. Front Immunol. 2022;13:939631.
33. Fromenty B, Pessayre D. Inhibition of mitochondrial beta-oxidation as a mechanism of hepatotoxicity. Pharmacol Ther. 1995;67(1):101–54.
34. Cho J, Kim L, Li Z, et al. Sex bias in experimental immune-mediated, drug-induced liver injury in BALB/c mice: suggested roles for Tregs, estrogen, and IL-6. PLoS ONE. 2013;8(4): e61186.
35. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. Gastroenterology. 2005;129(2):512–21.
36. Lucena MI, Andrade RJ, Kaplowitz N, et al. Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: the influence of age and sex. Hepatology. 2009;49(6):2001–9.
37. Meseguer ES, Elizalde MU, Borobia AM, et al. Valproic acid-induced liver injury: a case-control study from a prospective pharmacovigilance program in a tertiary hospital. J Clin Med. 2021;10(6):1153.
38. Hynynen J, Komulainen T, Tukiainen E, et al. Acute liver failure after valproate exposure in patients with POLG1 mutations and the prognosis after liver transplantation. Liver Transpl. 2014;20(11):1402–12.
39. Faillie J-L. Case-non-case studies: principle, methods, bias and interpretation. Therapie. 2019;74(2):225–32.
40. Khouri C, Petit C, Tod M, et al. Adverse drug reaction risks obtained from meta-analyses and pharmacovigilance disproportionality analyses are correlated in most cases. J Clin Epidemiol. 2021;134:14–21.
41. Cutroneo PM, Sartori D, Tuccori M, et al. Conducting and interpreting disproportionality analyses derived from spontaneous reporting systems. Front Drug Saf Regul. 2024;3:1323057.
42. European Medicines Agency. Signal management-designated medical events [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/signal-management#designated-medical-events-10341. Accessed 01 May 2024.

KOMISIJI ZA OCENU I ODBRANU ZAVRŠENE DOKTORSKE DISERTACIJE KANDIDATA MAGISTRA FARMACIJE SANJE PETROVIĆ*

MENTORU ZAVRŠENE DOKTORSKE DISERTACIJE – prof. dr Branislavi Miljković, redovnom profesoru Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu (Katedra za farmakokinetiku i kliničku farmaciju)

KOMISIJI ZA POSLEDIPLOMSKU NASTAVU NA FARMACEUTSKOM FAKULTETU UNIVERZITETA U BEOGRADU – DOKTORSKE STUDIJE

ETIČKOJ KOMISIJI FARMACEUTSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

NASTAVNO-NAUČNOM VEĆU UNIVERZITETA U BEOGRADU – FARMACEUTSKOG FAKULTETA

DEKANU FARMACEUTSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

– prof. dr Nataši Bogavac-Stanojević

PRODEKANU ZA POSLEDIPLOMSKU NASTAVU I KONTINUIRANU EDUKACIJU FARMACEUTSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

– prof. dr Dušanki Krajnović

PRIGOVOR NA DOKTORSKU DISERTACIJU

"Procena povezanosti karakteristika pacijenata i hepatotoksičnosti antiepileptika na osnovu globalne baze neželjenih efekata lekova" ("Assessment of the association between patient characteristics and antiseizure drug – induced hepatotoxicity based on the global adverse drug effect database")

i objavljene naučne radove kandidatkinje magistra farmacije Sanje Petrović

Poštovane profesorke i članovi Komisija,

Obraćam vam se u vezi sa doktorskom disertacijom kandidatkinje magistra farmacije Sanje Petrović, koja je 11. 7. 2025. godine stavljena na uvid javnosti pre odbrane na Univerzitetu u Beogradu, u sekciji Fakulteta medicinskih nauka, sa prethodnom najavom na sajtu Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu od 10. 7. 2025. godine.

Iako ovo istraživanje ima vrednost i donosi korisne informacije, uvidom u **doktorsku disertaciju, Izveštaj komisije za ocenu i odbranu završene doktorske disertacije kandidata magistra farmacije Sanje Petrović, tri objavljena naučna rada koja su osnov ove doktorske disertacije** i **Izveštaj komisije o oceni naučne zasnovanosti teme doktorske disertacije** uz **Odluku nastavno-naučnog veća o prihvatanju teme i određivanju mentora** konstatovanih na 26. Sednici **Veća naučnih oblasti medicinskih nauka** koja je održana 18. 3. 2025. godine, uočeno je nekoliko ozbiljnih propusta i nedostataka koji se odnose na metodološku preciznost, transparentnost u vezi sa pristupom podacima, pojedinačnim doprinosima autora, kao i potencijalni konflikt interesa. Važno je istaći ove nedostatke kako bi se osiguralo poštovanje principa integriteta istraživanja kao što su otvorenost i pristupačnost, odgovornost prilikom sprovođenja istraživanja, odgovornost prema budućim istraživačima i naučnicima, kao i odgovorno čuvanje podataka uz poštovanje principa otvorene nauke. Imajući u vidu da *Kodeks ponašanja u naučnoistraživačkom radu Nacionalnog saveta za naučni i tehnološki razvoj Republike Srbije* definiše dobru praksu korišćenja podataka – dostupnost i pristup, kao jednu od kategorija dobre naučne prakse, razjašnjavanjem sledećih nedostataka obezbedila bi se reproducibilnost rezultata ovog istraživanja i povećala njegova naučna vrednost.

1. Nedostatak transparentnosti u vezi sa pristupom podacima globalne baze neželjenih efekata lekova - *VigiBase* i korišćenjem softverskog alata *Empirica™ Signal* razvijenim od strane kompanije *Oracle Life Sciences*

Autorka Sanja Petrović u delu doktorske disertacije *Metode istraživanja*, navodi sledeće:

"Sprovedena je retrospektivna analiza podataka iz *VigiBase*-a." [str. 33]

"**Nacionalni centri za farmakovigilancu imaju pristup** prijavljenim slučajevima neželjenih događaja u *VigiBase*-u." [str. 36]

"Dodatno, *VigiBase* podacima se može pristupiti pomoću *Empirica™ Signal* softvera. *Empirica Signal* softver je veb-bazirani softver za farmakovigilancu, razvijen od strane kompanije *Oracle Life Sciences*, **namenjen farmaceutskim kompanijama** i **regulatornim agencijama** za otkrivanje, analizu i upravljanje signalima." [str. 36]

"Koristeći *Empirica Signal* softver, verzija 9.1, **pristupilo se** dedupliciranim izveštajima prijavljenim u *VigiBase*-u i objavljenim u četvrtom kvartalu (decembru) 2022. godine kako bi se dobile informacije o hepatotoksičnom potencijalu sledećih antiepileptika." [str. 36]

Imajući u vidu da *VigiBase*, globalna baza Svetske zdravstvene organizacije o prijavljenim potencijalnim neželjenim efektima lekova **nije otvorena za pristup javnosti**, delom i usled poverljivosti podataka o pacijentima i pojedinačnim slučajevima prijavljenih neželjenih efekata leka, iz disertacije se zaključuje da je podacima iz *VigiBase*-a pristupljeno putem komercijalnog softvera *Empirica™ Signal.* Budući da *Empirica™ Signal* softver nema otvoreni pristup ("open-access") već mu se može pristupiti jedino korišćenjem plaćene licence/unošenjem kompanijskih kredencijala, i uzevši u obzir da je namenjen farmaceutskim kompanijama i regulatornim agencijama, u disertaciji nije jasno objašnjeno kako je autorka došla do podataka za istraživanje i na koji način i od strane koga joj je omogućen pristup njima.

U metodološkom delu disertacije bi moralo biti precizno navedeno od strane koga i na koji način je autorima omogućen pristup podacima iz *VigiBase-a*, kao i pristup *Empirica™ Signal* softveru, imajući u vidu da je bez ove informacije teško proceniti u kojoj meri je metodološki okvir istraživanja pouzdan i da li je autorima bilo omogućeno korišćenje specifičnih resursa u vezi sa pristupom *VigiBase* bazi Svetske zdravstvene organizacije. Radi mogućnosti ponavljanja istraživanja od strane drugih istraživača, te kako bi se proverila reproducibilnost rezultata, a i u skladu sa *Kodeksom ponašanja u naučnoistraživačkom radu Nacionalnog saveta za naučni i tehnološki razvoj Republike Srbije* o dobroj praksi korišćenja podataka koja podrazumeva dostupnost i pristup podacima kao jednu od kategorija dobre naučne prakse, **neophodno je priložiti formalno potpisanu potvrdu o saglasnosti za pristup podacima baze *VigiBase* ukoliko je takav pristup bio odobren od strane kompanije ili sponzora.**

2. Uključenost firmi u istraživanje

Iako je prema navodima o finansiranju u okviru tri objavljena naučna rada koji čine osnovu ove disertacije, finansiranje ovog istraživanja obezbeđeno kroz *Ministarstvo nauke, tehnološkog razvoja i inovacija Republike Srbije*, trebalo bi jasno i eksplicitno navesti sve potencijalne veze između autora i farmaceutskih ili drugih industrijskih subjekata.

Uporednom analizom elektronskih verzija sažetaka ovih radova, koji u celosti nisu dostupni javnosti u elektronskom obliku, kao i štampanih "full text" verzija radova koje su trenutno dostupne na uvid javnosti u okviru doktorske disertacije u Odseku za nastavu i studentska pitanja Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu i same doktorske disertacije autora Sanje Petrović, uočena su značajna odstupanja i nepodudaranje u delovima naučnih radova, kao što su sekcije: **"Author's affiliation"**, **"Acknowledgement"**, **"Declaration of interests"**, **"Data**

availability statement" i "**Funding**", u odnosu na **neformalni** deo doktorske disertacije pod nazivom "**Zahvalnica**", kao i informacije o autoru navedene u odeljku "**Biografija**".

Naime, u početnim delovima sva tri objavljena naučna rada, pored imena i prezimena autorke Sanje Petrović, kao njena institucija **("author's affiliation")** navodi se kompanija "PrimeVigilance d.o.o, Belgrade Serbia". Međutim, ova firma nije pomenuta ni u jednom drugom delu naučnih radova iako im se autorka u neformalnom delu "Zahvalnica" doktorske disertacije zahvaljuje na omogućenom pristupu podacima.

Naučni radovi koji su predmet analize sa prinscreen-ovima sekcija od značaja (identične sekcije u radovima 1 i 2):

1. **Naučni rad broj 1**: Petrović S, Kovačević M, Vezmar Kovačević S, Miljkovic B. Drug-induced liver injury associated with the use of newer antiseizure medications in the elderly: an analysis of data from VigiBase. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2023;19(3):175-183
2. **Naučni rad broj 2**: Petrović S, Kovačević M, Vezmar Kovačević S, Miljković B. Hepatotoxicity of newer antiseizure medications in children: an overview and disproportionality analysis of VigiBase. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2024;20(3):165-173

Acknowledgments

The information within VigiBase comes from a variety of sources, and the probability that the suspected adverse effect is drug-related is not the same in all cases. The results and conclusions of this study do not represent the opinion of the UMC or the World Health Organization.

Declaration of interests

The authors have no relevant affiliations or financial involvement with any organization or entity with a financial interest in or financial conflict with the subject matter or materials discussed in the manuscript. This includes employment, consultancies, honoraria, stock ownership or options, expert testimony, grants or patents received or pending, or royalties.

Data availability statement

The data that support the findings of this study are not the property of the authors and thus cannot be shared. The data may be available on request from Uppsala Monitoring Centre.

Funding

This research was funded by the Ministry of Science, Technological Development and Innovation, Republic of Serbia through Grant Agreement with University of Belgrade-Faculty of Pharmacy No: [451-03-65/2024-03/ 200161 and 451-03-66/2024-03/ 200161].

3. **Naučni rad broj 3:** Petrović S, Kovačević M, Vezmar Kovačević S, Miljković B. Influence of patient age and sex on drug-induced liver injury caused by antiseizure medications: a disproportionality analysis of VigiBase. Int J Clin Pharm. 2025. doi: 10.1007/s11096-025-01935-x

Acknowledgements The information within VigiBase comes from a variety of sources, and the probability that the suspected adverse effect is drug-related is not the same in all cases. The results and conclusions of this study do not represent the opinion of the Uppsala Monitoring Centre or the World Health Organisation.

Funding This research was funded by the Ministry of Science, Technological Development and Innovation, Republic of Serbia through two Grant Agreements with University of Belgrade-Faculty of Pharmacy No 451-03-136/2025-03/ 200161 and No 451-03-137/2025-03/ 200161.

Conflicts of interest The authors report there are no competing interests to declare.

4. **Doktorska disertacija "Procena povezanosti karakteristika pacijenata i hepatotoksičnosti antiepileptika na osnovu globalne baze neželjenih efekata lekova", sekcija "Zahvalnica" (printscreen)**

Zahvalnica

Doktorska disertacija urađena je na Katedri za farmakokinetiku i kliničku farmaciju Univerziteta u Beogradu – Farmaceutskog fakulteta. U istraživanju su korišćeni podaci iz *VigiBase*-a, globalne baze Svetske zdravstvene organizacije o prijavljenim potencijalnim neželjenim efektima lekova, koju održava Saradnički centar za međunarodno praćenje lekova u Upsali. Zaključci doneti na osnovu dobijenih rezultata ne predstavljaju zvanično mišljenje ove institucije.

Najpre želim da izrazim ogromnu zahvalnost svojoj mentorki, prof. dr Branislavi Miljković, na ukazanom poverenju, nesebičnoj podršci, razumevanju i strpljenju tokom svih faza izrade ove doktorske disertacije.

Veliku zahvalnost dugujem prof. dr Sandri Vezmar Kovačević i doc. dr Mileni Kovačević na podršci i dragocenim sugestijama koje su doprinele kvalitetu ove disertacije.

Zahvaljujem se i prof. dr Sonji Vučković na izdvojenom vremenu i učešću u Komisiji za ocenu disertacije.

Zahvaljujem se kompaniji *PrimeVigilance* na omogućenom pristupu podacima neophodnim za sprovođenje istraživanja, kao i na prilici da svoje prvo profesionalno iskustvo u oblasti farmakovigilance steknem upravo u njihovom timu.

Čitajući same naučne radove van uvida u doktorsku disertaciju nije jasno kako su podaci prikupljeni i pod kojim uslovima, te se dolazi do ključnog pitanja: ***Na koji način je autorka imala pristup podacima i ko je omogućio taj pristup?*** Ova nesigurnost u vezi sa metodološkim detaljima stvara osnovanu zabrinutost u pogledu transparentnosti i reproducibilnosti istraživanja, što je ključno za validnost i naučni kredibilitet ovog rada.

Dodatno, uvidom u opisanu metodologiju istraživanja u okviru same doktorske disertacije, gorepomenuta pitanja takođe ostaju validna, dok odgovori na njih krucijalni za potvrdu naučne čestitosti, etičnosti naučnog rada, kao i opšteg principa dobre naučne prakse opisanog u članu 1. Etičkog kodeksa naučno-istraživačkog rada da **"Korišćena metodologija i rezultati treba da se prezentuju na način koji obezbeđuje njihovu proverljivost."**

Imajući u vidu da "Zahvalnica" ne predstavlja obavezan deo doktorske disertacije i da se kompanija "*PrimeVigilance*" ne pominje ni u jednom njenom drugom delu, a pre svega u opisu metodologije istraživanja, kao ni u jednom od tri objavljena naučna rada autorke Sanje Petrović, postoji potreba za formalnom, potpisanom i overenom potvrdom od strane kompanije "*PrimeVigilance*" sa datumom kada je potvrda izdata, koja bi morala biti priložena, opisana i stavljena na uvid u sklopu doktorske disertacije kao dokaz da je kompanija dala odobrenje svojoj zaposlenoj, Sanji Petrović, da koristi komercijalni softver kao što je *Empirica™ Signal* i pristupi podacima neophodnim za sprovođenje istraživanja. Radi očuvanja akademske čestitosti,

integriteta i transparentnosti, ovakav pismeni dokaz mora biti neophodan prilog u sklopu ove doktorske disertacije sa omogućenim uvidom u takav prilog tj. odobrenje, naročito ukoliko se naknadno bude vršila njena korekcija ili korekcija objavljenih naučnih radova.

3. Potencijalni konflikt interesa

Na osnovu prethodno navedenih podataka i uvida u sekciju **"Declaration of Interests"** objavljenih naučnih radova, autori navode da nemaju finansijske ili druge veze koje bi mogle uticati na naučno-istraživački rad. Međutim, činjenica da je autorka, Sanja Petrović, zaposlena u kompaniji "*PrimeVigilance*" ukazuje na potencijalni konflikt interesa, posebno u svetlu informacija iz odeljka **"*Zahvalnica*"** doktorske disertacije, prema kojima je upravo ova kompanija omogućila pristup podacima i komercijalnom softveru za analizu podataka.

S obzirom na to da je pristup podacima i korišćenje odgovarajućih softverskih alata za njihovu analizu ključan aspekt istraživanja u ovom tipu naučnih radova, kao i u samoj doktorskoj disertaciji, smatram da je od esencijalnog značaja da se jasno navede kako je firma "*PrimeVigilance*" bila uključena u istraživanje, u kojoj meri je uticala na pristup podacima i komercijalnom softveru, i na koji način je omogućila realizaciju analize podataka. Takođe, važno je precizirati da li su podaci analizirani isključivo od strane autora rada, ili je bila uključena i treća strana u interpretaciju podataka, kako bi se obezbedila potpuno transparentna metodologija.

Ova razjašnjenja, pored priložene zvanične potvrde da je firma odobrila pristup podacima i komercialnom softveru *Empirica™ Signal*, su neophodna kako bi se otklonile eventualne sumnje u imparcialnost i objektivnost sprovedenog istraživanja, kao i u njegovu naučnu validnost. Transparentnost u vezi sa ulogom i doprinosima svih uključenih strana nije samo etička obaveza, već je i ključna za očuvanje naučnog integriteta disertacije i budućih naučnih istraživanja u ovoj oblasti.

Prema *Kodeksu ponašanja u naučnoistraživačkom radu Nacionalnog saveta za naučni i tehnološki razvoj Republike Srbije*, član 8. odnosi se na ponašanje tokom objavljivanja rezultata istraživanja, gde se jasno definišu dva ključna aspekta koji su potencijalno prekršeni u procesu izrade ove doktorske disertacije i objavljenih naučnih radova koji čine njen osnov:

- **Svi autori dužni su da prijave sve relevantne oblike sukoba interesa, koji mogu biti finansijski, komercijalni, lični, akademski ili politički;**
- **Finansijske ili druge vrste podrške za istraživanje i njegovo objavljivanje treba da budu pravilno pomenute i priznate.**

U ovom konkretnom slučaju, činjenica da je autorka Sanja Petrović zaposlena u firmi *"PrimeVigilance"*, koja je omogućila pristup podacima i softveru za analizu, predstavlja očigledan sukob interesa. Međutim, u **"Declaration of Interests"** sekcijama objavljenih radova, nijedna takva veza nije jasno navedena, niti je ovaj potencijalni sukob interesa prijavljen. Ovaj propust može stvoriti ozbiljnu zabrinutost u vezi sa nepristrasnošću istraživanja i njegovom naučnom validnošću.

Iako je u okviru tri objavljena naučna rada autorke Sanje Petrović naveden izvor finansiranja kroz *Ministarstvo nauke, tehnološkog razvoja i inovacija Republike Srbije*, **važno je napomenuti da je u tim radovima izostavljeno jasno priznavanje uloge i podrške koju je firma *"PrimeVigilance"* pružila kroz obezbeđivanje pristupa podacima i korišćenje specijalizovanog softverskog alata *Empirica™ Signal*. Ovaj nedostatak transparentnosti u vezi sa uloženim resursima i podrškom od strane firme *"PrimeVigilance"* stvara sumnje u etičnost istraživanja i njegovu nepristrasnost.**

U skladu sa *Kodeksom ponašanja u naučnoistraživačkom radu Nacionalnog saveta za naučni i tehnološki razvoj Republike Srbije*, ovakvi propusti nisu samo etički neprihvatljivi, već mogu ozbiljno narušiti integritet celokupnog naučnog rada, te se stoga mora zahtevati da se jasno i precizno navedu sve relevantne informacije o finansijskoj i institucionalnoj podršci, kao i sukobima interesa koji su mogli uticati na sprovođenje istraživanja.

4. Nedostatak transparentnosti u *"Data Availability Statement"* sekciji i potencijalna obmanjujuća informacija o dostupnosti podataka

U dva od tri objavljena naučna rada autorke Sanje Petrović prisutna je sekcija **"Data Availability Statement" ("Izjava o dostupnosti podataka")**, dok je u poslednjem objavljenom naučnom radu ova sekcija izostavljena. U radovima u kojima je pomenuta, definisana je na sledeći način:

"The data that support the findings of this study are not the property of the authors and thus cannot be shared. The data may be available on request from Uppsala Monitoring Centre."

Imajući u vidu da pristup podacima za potrebe ovih naučnih istraživanja i izrade doktorske disertacije nije dobijen direktno od *Uppsala Monitoring Centre*-a, ostaje potpuno nejasno zašto autori upućuju druge istraživače ili širu javnost da se konkretni podaci korišćeni u ovim istraživanjima mogu dobiti na zahtev od pomenutog centra.

Osim što je baza *VigiBase* u vlasništvu *Uppsala Monitoring Centre*-a koji se ujedno i bavi njenim održavanjem, *Upsala Monitoring Centre* se iz priloženih radova i doktorske disertacije ni na koji način ne može dovesti u vezu sa ovim istraživanjima, niti istraživačima koji su radili na ovom projektu. Prema prirodi stvari, jasno je da će *Uppsala Monitoring Centre* u okviru svoje

globalne baze *VigiBase* svakako posedovati i podatke koji su odabrani na osnovu određenih kriterijuma i kojima je tokom izrade ove doktorske disertacije pristupljeno posredstvom treće strane, bez znanja *Uppsala Monitoring Centre*-a.

Nije bilo nikakvih naznaka da je *Uppsala Monitoring Centre* direktno bio uključen u obezbeđivanje ili deljenje podataka neophodnih za ovo istraživanje, te je upućivanje na kontaktiranje *Uppsala Monitoring Centre*-a za pristup podacima iz ovih istraživanja, koji po svemu sudeći nema bilo kakve informacije o ovim naučnim radovima, obmanjujuće.

Upućivanje čitalaca na kontaktiranje *Uppsala Monitoring Centre*-a, kada je očigledno da oni nemaju nikakve informacije o podacima koji su korišćeni u pomenutim istraživanjima, predstavlja ozbiljan propust u naučnoj etici i transparentnosti. Ovo je potencijalno obmanjujuće za druge istraživače i može se smatrati ozbiljnim kršenjem etičkih principa naučnog istraživanja, jer stvara iluziju da su podaci dostupni putem relevantnog centra, iako to nije slučaj. Takvo ponašanje nije u skladu sa odgovornošću istraživača da pruža tačne, jasne i transparentne informacije u vezi sa pristupom podacima, što je osnovni princip naučnog integriteta i dobre naučne prakse.

Ovaj propust stvara ozbiljnu zabrinutost u pogledu tačnosti, objektivnosti i verodostojnosti navoda u istraživanjima, te se stoga mora zahtevati precizno objašnjenje zašto je ta formulacija korišćena, kao i korekcija ove netačne i obmanjujuće izjave.

Takođe se dovodi u pitanje i potrebno je odgovoriti na to zašto je sekcija "**Data Availability Statement**" izostavljena iz rada: *Petrović S, Kovačević M, Vezmar Kovačević S, Miljković B. Influence of patient age and sex on drug-induced liver injury caused by antiseizure medications: a disproportionality analysis of VigiBase. Int J Clin Pharm. 2025. doi: 10.1007/s11096-025-01935-x.*

Prema *Kodeksu ponašanja u naučnoistraživačkom radu Nacionalnog saveta za naučni i tehnološki razvoj Republike Srbije*, član 5. govori o dobroj naučnoj praksi korišćenja podataka: dostupnost i pristup, koji su potencijalno prekršeni u procesu izrade ove doktorske disertacije i objavljenih naučnih radova, na sledeći način:

- **Svi primarni i sekundarni podaci treba da se čuvaju na sigurnom mestu u pristupačnom obliku;**
- **Originalni naučni ili naučnoistraživački podaci treba da budu dokumentovani i arhivirani u određenom periodu (najmanje 5 godina, a poželjno je 10 godina);**
- **Istraživačke podatke treba staviti na raspolaganje kolegama koji žele da ponove studiju ili da ih uporede sa svojim nalazima.**

Radi očuvanja transparentnosti, dokaza akademskog poštenja, očuvanja naučnog kredibiliteta i reproducibilnosti naučnih publikacija, potrebno je dokazati i objasniti kako su gorenavedeni stavovi člana 5. *Kodeksa ponašanja u naučnoistraživačkom radu Nacionalnog saveta za naučni i*

tehnološki razvoj Republike Srbije ispunjeni prilikom izrade ove doktorske disertacije i kroz objavljene naučno-istraživačke radove.

5. Nepotpuna transparentnost u pogledu doprinosa ostalih autora istraživanja

Ukoliko je prema navodima iz "*Zahvalnice*" doktorske disertacije, autorka Sanja Petrović kao zaposlena u kompaniji "*PrimeVigilance*", jedina imala pristup podacima i komercijalnom softveru za analizu podataka *Empirica™ Signal* od cele grupe autora, ostaje nejasno da li su, na koji način i u kojoj meri ostali autori, uključujući i mentora doktorske disertacije, mogli pristupiti bazi *VigiBase* i *Empirica™ Signal* softveru. Pristup podacima iz *VigiBase*-a i mogućnost da se isti mogu analizirati korišćenjem pomenutog komercijalnog softvera smatrali bi se u datoj situaciji neophodnim radi provere kako verodostojnosti i validnosti analiziranih podataka, tako i kvaliteta i naučnog značaja izvedenih zaključaka od strane kandidatkinje i autorke doktorske disertacije, Sanje Petrović.

Radi potpune transparentnosti u vezi sa doprinosom svih autora istraživanja, kao i očuvanja kredibiliteta naučnih radova, neophodno je priložiti zvanične potvrde ili dozvole koje bi potvrdile da su ostali autori, zaposleni na Farmaceutskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, imali mogućnost da pristupe bazi podataka *VigiBase* i *Empirica™ Signal* softveru. Ove dozvole trebalo bi da budu sastavni deo kako same doktorske disertacije, tako i objavljenih naučnih radova, da bi se izbegle bilo kakve sumnje u potpunu transparentnost i pravilnu raspodelu odgovornosti među autorima.

Ukoliko ostali autori, osim Sanje Petrović, nisu imali pristup ključnim podacima za istraživanje iz *VigiBase*-a i komercijalnom softveru *Empirica™ Signal* korišćenom za analizu tih podataka, ostaje nejasan njihov doprinos konceptu i planiranju istraživanja, interpretaciji podataka i kritičkoj reviziji rukopisa radi utvrđivanja značajnog intelektualnog sadržaja, pri čemu je potencijalno povređen **član 13.** ***Kodeksa ponašanja u naučnoistraživačkom radu Nacionalnog saveta za naučni i tehnološki razvoj Republike Srbije,*** **tj. član 23.** ***Kodeksa profesionalne etike Univerziteta u Beogradu.***

Zaključak

Predlažem da se razmotre sve tačke ovog Prigovora i izvrše odgovarajuće korekcije i pojašnjenja u doktorskoj disertaciji i samim naučnim radovima kandidatkinje Sanje Petrović, uz dostavljanje priloga kojima bi se potvrdila i unapredila metodološka preciznost, transparentnost i verodostojnost rada. Ovaj rad ima potencijal da doprinese važnoj oblasti farmakovigilance, ali samo ako su svi aspekti istraživanja jasno dokumentovani i ako se otklone nedostaci u vezi sa pristupom podacima, metodologijom, pojedinačnim doprinosima autora i potencijalnim konfliktom interesa.

S poštovanjem,

Milica Đokić, magistar farmacije, specijalista Farmakoekonomije i farmaceutske legislative

Studentkinja doktorskih akademskih studija – farmaceutske nauke

Univerzitet u Beogradu, Farmaceutski fakultet

U Beogradu, 5. 8. 2025. godine

*Komisiji za ocenu i odbranu završene doktorske disertacije kandidata magistra farmacije Sanje Petrović, u sastavu:

1. Dr sc. Sandra Vezmar Kovačević – predsednik Komisije, redovni profesor, Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet. Uža naučna oblast: farmakokinetika i klinička farmacija

2. Dr sc. Milena Kovačevic, docent, Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet. Uža naučna oblast: farmakokinetika i klinička farmacija

3. Dr sc. Sonja Vučković, redovni professor, Univerzitet u Beogradu – Medicinski fakultet. Uža naučna oblast: farmakologija, klinička farmakologija i toksikologija

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ – ФАРМАЦЕУТСКОГ ФАКУЛТЕТА

ОДГОВОР Комисије за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата магистра фармације Сање Петровић на ПРИГОВОР на докторску дисертацију "Процена повезаности карактеристика пацијената и хепатотоксичности антиепилептика на основу глобалне базе нежељених ефеката лекова" (*"Assessment of the association between patient characteristics and antiseizure drug – induced hepatotoxicity based on the global adverse drug effect database"*) и објављене научне радове кандидаткиње магистра фармације Сање Петровић упућен од стране Милице Ђокић.

Дана 5.8.2025. Милица Ђокић, магистар фармације, специјалиста Фармакоекономије и фармацеутске легислативе и студенткиња Докторских академских студија – фармацеутске науке, на Фармацеутском факултету, Универзитета у Београду, упутила је приговор на докторску дисертацију кандидата Сање Петровић која се налази на увиду јавности.

У складу са чланом 25. Правилника о Докторским академскм студијама, Фармацеутског факултета Универзитета у Београду (део члана гласи: „Уколико постоје примедбе на извештај или на докторску дисертација Комисија за оцену докторске дисертације у року од 30 дана даје мишљење о примедбама и целокупну документацију доставља Већу Факултета.") Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата магистра фармације Сање Петровић (наведена на крају дописа) у предвиђеном року доставља одговор на приговор.

ОДГОВОРИ ПО ТАЧКАМА ПРИГОВОРА

Тачка 1. Недостатак транспарентности у вези са приступом подацима

У дисертацији се јасно наводи да се подацима из *VigiBase*-а приступило коришћењем *Empirica Signal* софтвера. Ауторка дисертације је у тренутку спровођења истраживања била запослена у компанији *PrimeVigilance*, која као део своје делатности пружа услуге из области фармаковигиланце фармацеутским компанијама и поседује *Empirica Signal* софтвер као и лиценцу за приступ подацима из *VigiBase* базе. На основу интерног договора са компанијом, ауторки је омогућен приступ *Empirica Signal* софтверу и подацима из *VigiBase* базе у оквиру софтвера у сврху реализације истраживања у оквиру докторске дисертације. Додатно, компанија *PrimeVigilance* је потврдила са *Uppsala Monitoring Centrom (UMC)* да се лиценца коју има за приступ *VigiBase* подацима може користити за потребе академског истраживања и објављивања научних радова од стране запослених, уз поштовање правила лиценце да се не смеју објављивати нити делити сирови (необрађени) подаци са особама које нису запослене у компанији *PrimeVigilance*, навођење компаније

PrimeVigilance у афилијацији и поштовање *UMC* смерница за тумачење и коришћење *VigiBase* података (*Caveat* документ). Ова потврда је дата у оквиру интерне комуникације између компаније *PrimeVigilance* и *UMC*, с обзиром на то да је лиценца предмет сарадње између тих страна. Напомињемо да је коришћење софтвера и приступ подацима из *VigiBase* базе од стране запосленог у оквиру постојећих лиценци компаније за коју ради искључиво договор између запосленог и послодавца стога се захтев за достављање формално потписане потврде о сагласности за приступ подацима из *VigiBase* базе од стране спонзора или компаније не сматра оправданим. Према приговору, таква потврда је неопходна "Ради могућности понављања истраживања од стране других истраживача, те како би се проверила репродуцибилност резултата". Таква потврда не може допринети верификацији нити репродуцибилности истраживања, јер би такав документ представљао административну формалност, а не методолошки допринос научној проверљивости резултата. У дисертацији су већ наведени:

- софтвер коришћен за приступ подацима и верзија софтвера,
- база података
- коришћени критеријуми претраге, укључујући конкретне временске периоде извештаја,
- примењене статистичке анализе.

Тиме су испуњени сви захтеви везани за транспарентност и поновљивост истраживања.

Тачке 2 и 3. Укљученост фирми у истраживање и конфликт интереса

Поводом приговора који се односи на наводна одступања и неподударање између електронских верзија сажетака радова, „*full text*“ верзија радова и докторске дисертације у деловима као што су *Author's affiliation, Acknowledgement, Declaration of interests, Data availability statement* и *Funding*, у односу на неформални део докторске дисертације под називом „Захвалница“, као и информације о аутору наведене у одељку „Биографија“:

- *Author's affiliation*: Информација о афилијацији ауторке која се наводи у радовима је јасно наведена у оквиру биографије у дисертацији као њено место запослења. Не постоји разлика између података у дисертацији и објављеним радовима.
- *Acknowledgement*: Према званичном документу *UMC* који садржи смернице за тумачење и коришћење *VigiBase* података (*Caveat* документу) неопходно је у радовима навести *"an explanation that the information comes from a variety of sources, and the probability that the suspected adverse effect is drug-related is not the same in all cases“* и *"an affirmation that the information does not represent the opinion of the UMC or the World Health Organization."* Ове изјаве су део стандардне

процедуре приликом објављивања радова који користе *VigiBase* податке, и из тог разлога су укључене у део *Acknowledgement*. Оне не представљају захвалност у ужем смислу већ поштовање услова лиценце за *VigiBase* податке, због чега нису укључене у неформални део дисертације под називом Захвалница. Тиме су испоштоване све смернице и није дошло ни до каквог одступања.

- *Declaration of interests*: У свим радовима јасно је наведено да ауторка нема сукоб интереса. Одсуство сукоба интереса је доследно комуницирано, те ни овде не постоји одступање. Иако је ауторка у току спровођења истраживања била запослена у компанији *PrimeVigilance*, као што се и наводи у афилијацији, није било сукоба интереса јер компанија *PrimeVigilance* није имала никакав утицај на истраживање (истраживање није спроведено по захтеву компаније *PrimeVigilance*, нити је компанија имала било какав утицај на избор теме, дизајн студије, тумачење резултата или писање радова, компанија није била спонзор истраживања, нити је имала комерцијални интерес у резултатима студије). Приступ *VigiBase* подацима и *Empirica Signal* софтверу од стране аутора дисертације остварен је у складу с правилима већ постојеће лиценце, а коришћен је искључиво у академске сврхе. Учешће ауторке у истраживању је независно и не одражава интересе послодавца.
- *Data availability statement i Funding*: Информације о доступности података и финансирању су укључене у објављене радове у складу са захтевима часописа и политике транспарентности, али нису обавезни делови саме дисертације. Њихово евентуално непојављивање у дисертацији не представља одступање, већ прилагођавање формату.

На основу свега наведеног, може се закључити да није дошло до одступања између дисертације и објављених научних радова. Све разлике које су уочене произлазе из различитих захтева научних часописа и формата докторске дисертације, а не из неусаглашености садржаја.

У приговору се наводи „Читајући саме научне радове ван увида у докторску дисертацију није јасно како су подаци прикупљени и под којим условима, те се долази до кључног питања: На који начин је ауторка имала приступ подацима и ко је омогућио тај приступ? ова несигурност у вези са методолошким детаљима ствара основану забринутост у погледу транспарентности и репродуцибилности истраживања, што је кључно за валидност и научни кредибилитет овог рада.“ У свим радовима се јасно наводи да је за приступ подацима коришћен *Empirica Signal* софтвер и јасно се наводе све информације довољне за понављање истраживања од стране других истраживача који имају исти степен приступа подацима *VigiBase* базе и софтверу, што задовољава критеријуме репродуцибилности и транспарентности у научним истраживањима. Начин на који је обезбеђен приступ коришћеном софтверу део је интерне сарадње између ауторке и компаније у оквиру афилијације, што не умањује ни транспарентност методологије ни

могућност понављања истраживања од стране других истраживача с истим приступом. За потребе академске и научне процене валидности рада, јасноћа у погледу коришћених алата и могућности њихове употребе од стране других истраживача (уз одговарајуће лиценце) јесте оно што је суштински важно, и то је у овом случају испуњено.

У вези са наводом да компанија *PrimeVigilance* није поменута у радовима нити у дисертацији (осим у неформалној секцији Захвалница), истичемо следеће:

- Компанија *PrimeVigilance* је јасно наведена у афилијацији ауторке у свим објављеним радовима.
- У биографији ауторке, која јесте обавезан део дисертације, наведено је њено запослење у компанији *PrimeVigilance*.

С обзиром на то да је софтвер коришћен у складу са интерним договором између запосленог и послодавца, а да су сви аспекти анализе (укључујући назив алата и начин коришћења базе података) јасно описани у методологији, не постоји захтев да се у том делу додатно наводи име компаније као извора приступа, јер је оно већ представљено кроз афилијацију. Стога, не сматрамо да постоји било какав пропуст у методолошком опису, нити основана сумња у транспарентност истраживања. Све релевантне информације су доступне, а методолошки опис задовољава научне стандарде и омогућава проверљивост и репродукцију резултата.

Тачка 4. Недостатак транспарентности у "*Data Availability Statement*" секцији и потенцијална обмањујућа информација о доступности података

Иако *UMC* није био директно укључен у реализацију самог истраживања, сви коришћени подаци потичу из базе *VigiBase* која је у власништву *UMC* -а, а приступ им је остварен путем лиценце коју је компанија *PrimeVigilance*, као компанија у којој је ауторка била запослена, имала потписану са *UMC* -ом. Дакле, посредан приступ кроз трећу страну не мења чињеницу да подаци припадају *UMC*-у и подлежу њиховим правилима коришћења.

У складу са условима коришћења лиценце, сирови (необрађени) подаци се не могу делити од стране аутора. Из тог разлога је заинтересованим странама понуђена алтернатива за приступ подацима. Као што је наведено у дисертацији, "Друге заинтересоване стране такође могу захтевати претрагу базе података и, да би се избегла погрешна тумачења и злоупотреба података, сваки резултат претраге долази са документом који садржи смернице за њихово тумачење и коришћење." (страна 36) Како су сви критеријуми претраге наведени у радовима и дисертацији и *UMC* нуди опцију слања захтева за прилагођену претрагу (*VigiBase Custom Searches; https://who-umc.org/vigibase-search-services/vigibase-custom-searches/*), изјава није обмањујућа. Као што се наводи на линку „*VigiBase Custom Searches are generally used to request a limited set of data for specific*

studies. Users of VigiBase Custom Search include contract research organisations, marketing authorisation holders, national pharmacovigilance centres, academics, and researchers from various sectors. Healthcare professionals, such as physicians, dentists and pharmacists, may also use this service." Како се добијање резултата претраге наплаћује *(„VigiBase Custom Search fees depend on the complexity of the search query. Eligible non-profit organisations, such as universities, receive a discounted hourly rate. UMC will provide an estimated total fee for confirmation before starting the search. WHO PIDM members can request a VigiBase Custom Search free of charge."*), у изјави није наведено да је приступ бесплатан.

У вези са трећим радом, у којем *Data Availability Statement* није укључен у објављену верзију, изјава о доступности података је достављена приликом слања рада часопису, али одлука о укључивању такве секције зависи искључиво од уређивачке политике самог часописа, на коју аутори немају никакав утицај.

Што се тиче примедбе у вези са Кодексом понашања у научноистраживачком раду, истичемо следеће:

- Постоје ограничења у погледу доступности података који су коришћени под лиценцом за спровођење истраживања. Услов лиценце је да се сирови (необрађени) подаци не могу делити. Стога, аутори не могу слободно делити сирове (необрађене) податке.
- Критеријуми претраге и спроведених анализа су прецизно документовани у методолошком делу дисертације и научних радова, чиме је омогућено да други истраживачи, уз приступ подацима из *VigiBase* базе и коришћењем наведених статистичких анализа, могу поновити истраживање.

Због свега наведеног, сматрамо да нема кршења начела научне етике, нити одступања од добре истраживачке праксе. Напротив, учињени су сви кораци да се обезбеди максимална транспарентност, одговорно управљање подацима и поштовање власничких и лиценцних права, као и могућност проверљивости истраживања кроз јасно документоване методолошке кораке и цитирање релевантних извора.

Тачка 5. Непотпуна транспарентност у погледу доприноса осталих аутора истраживања

Тачно је да је само ауторка, као запослена у компанији *PrimeVigilance*, имала приступ *Empirica Signal* софтверу и подацима из базе *VigiBase*, и тај приступ је био реализован у складу са већ постојећом лиценцом компаније и уз поштовање свих правила коришћења базе. Међутим, приступ *Empirica Signal* софтверу и *VigiBase* подацима био је неопходан искључиво за екстракцију и добијање сирових података и њихову статистичку анализу. Овај део процеса представља само једну фазу истраживања, док су сви остали аспекти укључујући планирање студије, избор методологије, дефинисање критеријума претраге и анализе, интерпретацију добијених резултата, упоређивање са постојећим научним

сазнањима, обликовање закључака и критичку ревизију манускрипта, рађени у сарадњи са осталим ауторима. Чињеница да само један члан истраживачког тима има приступ одређеном ресурсу не умањује научну валидност истраживања, под условом да су методолошки поступци јасно описани, као што је случај у овој дисертацији, где су сви кораци анализе и критеријуми претраге прецизно документовани и доступни за понављање истраживања од стране других истраживача који имају исти приступ. Допринос појединачних аутора је јасно наведен у два рада. За трећи рад, изјава о доприносу појединачних аутора је, исто као и *Data Availability Statement*, достављена приликом слања рада часопису али одлука о укључивању изјаве у објављени рад зависи искључиво од часописа.

Закључак

На основу свих изложених аргумената Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације кандидата Сање Петровић под називом "Процена повезаности карактеристика пацијената и хепатотоксичности антиепилептика на основу глобалне базе нежељених ефеката лекова" предлаже Наставно-научном Већу Фармацеутског факултета, Универзитета у Београду да одбије приговор Милице Ђокић као неоснован и да потврди првобитну одлуку Комисије о прихватању позитивног извештаја за оцену и одбрану докторске дисертације кандидата Сање Петровић

Комисија:

_____

Др сц. Сандра Везмар Ковачевић, редовни професор,
Универзитет у Београду - Фармацеутски факултет
Ужа научна област: фармакокинетика и клиничка фармација

_____

Др сц. Милена Ковачевић, доцент,
Универзитет у Београду - Фармацеутски факултет
Ужа научна област: фармакокинетика и клиничка фармација

_____

Др сц. Соња Вучковић, редовни професор,
Универзитет у Београду – Медицински факултет

Ужа научна област: фармакологија, клиничка фармакологија и токсикологија

ПРОДЕКАНУ ЗА ПОСЛЕДИПЛОМСКУ НАСТАВУ И КОНТИНУИРАНУ ЕДУКАЦИЈУ УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ – ФАРМАЦЕУТСКОГ ФАКУЛТЕТА

Поштована проф. Крајновић,

Наставно-научно веће Универзитета у Београду – Фармацеутског факултета, на седници одржаној 04.09.2025. године донело је одлуку о прихватању позитивног извештаја Комисије за оцену и одбрану завршене докторске дисертације, кандидата магистра фармације Сање З. Петровић под насловом „Процена повезаности карактеристика пацијената и хепатотоксичности антиепилептика на основу глобалне базе нежељених ефеката лекова".

На докторску дисертацију је уложена примедба и Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације је поднела Одговор на примедбе у правилником одређеном року и при том остала при свом позитивном извештају. Како је на наставно-научном већу дискутовано о потреби добијања писане сагласности за коришћење података из докторске дисертације и како је кандидат Сања З. Петровић након седнице наставно-научног већа приложила писану сагласност (у прилогу), у име Комисије за оцену и одбрану завршене докторске дисертације Вас молим да прилогом допуните материјал који ће бити послат Већу научних области медицинских наука.

Хвала унапред,

Срдачан поздрав,

Др сц. Сандра Везмар Ковачевић, председник Комисије, редовни професор,

Универзитет у Београду - Фармацеутски факултет

Ужа научна област: фармакокинетика и клиничка фармација

PRIMEVIGILANCE

Sanja Petrović

Via email to: ph.sanja.p@gmail.com

12 September, 2025

Subject: Letter of confirmation

To whom it may concern

PrimeVigilance Limited (hereinafter: "***PrimeVigilance***") hereby confirms that during the course of employment of Miss Sanja Petrović with PrimeVigilance, she was allowed to use the Empirica Signal software (hereinafter:"***Empirica***") to analyse VigiBase data under the existing PrimeVigilance-UMC license for the purpose of her PhD research. The use of Empirica was discussed and approved by Uppsala Monitoring Centre ("***UMC***").

The employee received strict training and instructions on the use of Empirica, which was conditional upon adherence to the applicable UMC Guideline for using VigiBase data in studies Version 4, March 15, 2021 and WHO policy.

Taking into account that the dissertation was not performed under supervision of PrimeVigilance, PrimeVigilance fully disclaims any responsibility for, or association with, any statements, conclusions, accuracy or interpretations presented in the dissertation which would use the data derived from the system during the course of the employment of Miss Sanja Petrović.

Yours sincerely,

Signed by:
Signer Name: Hrvoje Macek
Signing Reason: I approve this document
Signing Time: 12-Sep-2025 | 3:59:27 PM BST
ADDD237EAE4847BA94EC0577DDC040DB

Hrvoje Maček,

Vice President, Medical Scientific Affairs

PRIMEVIGILANCE LIMITED, 1 Occam Court, Surrey Research Park, Guildford, Surrey GU2 7HJ, United Kingdom

Phone: +44 (0) 1483 503 205; Fax: +44 (0) 1483 307 929, e-mail: info@primevigilance.com, url : www.primevigilance.com

Registered in England and Wales: 06740849; VAT: 476 9741 32

ИЗЈАВА МЕНТОРА И КАНДИДАТА ДА ИСТРАЖИВАЊЕ ЗА ПОТРЕБЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ НИЈЕ РАЂЕНО У ЗДРАВСТВЕНОЈ УСТАНОВИ

Изјављујемо да истраживање за потребе израде докторске дисертације под насловом:
"Процена повезаности карактеристика пацијената и хепатотоксичности антиепилептика на основу глобалне базе нежељених ефеката лекова"

није рађено у здравственој установи.

Потпис ментора

Blagojević

Потпис кандидата

У Београду, 10.10.2025.