

SINDROME DI STEVENS-JOHNSON E NECROLISI EPIDERMICA TOSSICA CON FARMACI ANTIEPILETTICI: UN'ANALISI DELLA FDA

A cura della Dott.ssa Roberta Roberti

INTRODUZIONE

La sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la necrolisi epidermica tossica (TEN) sono reazioni cutanee avverse rare e pericolose per la vita, spesso innescate dall'utilizzo di particolari farmaci, tra cui farmaci antiepilettici (AED), farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e alcuni antibiotici¹. La prima descrizione di queste due condizioni cliniche^{2,3} non corrisponde a quanto oggi viene definito come SJS o TEN: la SJS infatti, era stata definita come "una nuova febbre eruttiva associata a stomatite e oftalmia"². Inoltre, queste reazioni erano considerate inizialmente condizioni separate, mentre attualmente si ritiene che rappresentino diversi gradi della stessa reazione avversa cutanea e che siano quindi parte dello stesso continuum⁴. La SJS è definita come distacco inferiore al 10% della superficie corporea totale, mentre la TEN è definita da un distacco superiore al 30%⁵. L'incidenza stimata di queste reazioni è di 1.5-8.3 casi per 1.000.000 persone/anno^{6,7}, la mortalità associata a SJS è di circa il 5%, mentre la mortalità da TEN si verifica in circa il 30% dei pazienti⁸. Dati italiani riportano una incidenza globale di 1.40 casi per 1.000.000 persone/anno, un tasso di mortalità del 16.9% per SJS e del 29.4% per TEN⁹. Alcuni studi riportano che il rischio di mortalità dopo un episodio di SJS/TEN rimane anche nel lungo termine, fino a distanza di un anno dall'ospedalizzazione^{10,11}. Nella fase iniziale della malattia, il principale fattore di rischio per la mortalità è rappresentato dalla severità della malattia, mentre nei successivi 3-12 mesi, i principali fattori di rischio diventano l'età avanzata e la presenza di comorbidità¹². La patogenesi della SJS/TEN è associata principalmente all'insieme dei rischi correlati alla struttura di un farmaco e alla predisposizione genetica del paziente [alleli dell'antigene leucocitario umano (HLA), caratteristiche del metabolismo del farmaco e clonotipi di cellule T]⁴. Clinicamente, la SJS/TEN compare entro 4 settimane (tipicamente entro 4-28 giorni) dall'inizio dell'assunzione del farmaco¹³. La malattia può verificarsi anche alcuni giorni dopo la sospensione del farmaco nel caso di farmaci a lunga emivita. In casi molto rari di *rechallenge* con lo stesso farmaco, la malattia appare più rapidamente, entro poche ore¹⁴. I sintomi iniziali sono di solito aspecifici e possono precedere le manifestazioni cutanee di alcuni giorni (1-3 giorni) in un terzo dei casi. Si manifestano frequentemente malessere, dolore a livello delle mucose, bruciore agli occhi, cefalea, rinite, tosse, mal di gola e mialgie. In assenza di manifestazioni cutanee, questi sintomi possono contribuire a una diagnosi iniziale errata e a ritardare l'adeguata gestione del paziente. In altri casi, la malattia può iniziare con il coinvolgimento della mucosa e/o con un esantema aspecifico. Tuttavia, l'aggiunta di nuovi segni clinici, dolore severo e rapida progressione dovrebbero orientare il medico verso una malattia grave⁴. I pazienti che sopravvivono alle reazioni SJS/TEN presentano un alto rischio di

sviluppare complicanze a lungo termine. Le sequele dermatologiche più frequentemente riscontrate includono iper- e ipo-pigmentazione cutanea, cicatrici ipertrofiche e distrofie ungueali; in una percentuale compresa tra il 65 e l'89% dei casi, i pazienti sviluppano complicanze tardive a livello oculare, tra cui sindrome dell'occhio secco, fotofobia e infiammazione corneale, fino ai casi più severi di riduzione dell'acuità visiva e cecità^{15,16}. Le complicanze a lungo termine coinvolgono, inoltre, la mucosa, l'apparato respiratorio, urinario e/o il fegato^{11,12}. L'epilessia, uno dei disordini neurologici cronici più comuni, colpisce circa 65 milioni di persone in tutto il mondo¹⁷. Alcuni AED hanno ulteriori indicazioni al di fuori dell'epilessia approvate dalla Food and Drug Administration (FDA), tra cui, tra le altre, dolore neuropatico, emicrania, ansia, insonnia e disturbo bipolare¹⁸, e per tale motivo possono essere considerati farmaci comunemente prescritti. Gli AED sono associati a reazioni SJS/TEN, in particolare lamotrigina e carbamazepina, che presentano in merito un *black box warning* sul foglietto illustrativo^{19,20}. In particolare, il *warning* per la carbamazepina si riferisce specificamente ai pazienti con l'allele dell'HLA-B*1502, poiché è stato dimostrato che questa variante aumenta il rischio di sviluppare SJS/TEN¹⁹. L'allele HLA-B*1502 si trova principalmente in pazienti di origine asiatica, e per tale motivo, prima di iniziare il trattamento con carbamazepina, si raccomanda in questi pazienti lo screening genetico¹⁹. Anche se non indicato con un *black box warning*, anche il foglietto illustrativo della oxcarbazepina raccomanda lo screening genetico per l'allele HLA-B*1502 a causa della struttura chimica del farmaco, simile a quella della carbamazepina, e alla presenza di dati clinici e non clinici che suggeriscono un aumento del rischio di SJS/TEN in pazienti che assumono questo AED²¹. Negli ultimi anni, diversi studi caso-controllo e analisi dei sistemi di segnalazione degli eventi avversi in Europa hanno esplorato la relazione tra SJS/TEN e alcuni AED, in particolare carbamazepina, lamotrigina e fenitoina^{22,23}. Tuttavia, l'effetto di classe e l'impatto di altri AED non sono stati ben descritti. Per tale motivo è stato condotto uno studio statunitense con l'obiettivo di quantificare il rischio di SJS/TEN associato agli AED singolarmente e come classe²⁴.

L'ANALISI DELLA FDA

Lo studio ha esaminato le segnalazioni provenienti dal FAERS (*Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System*) per il periodo di tempo compreso tra luglio 2014 e dicembre 2017²⁵. Sono state escluse le segnalazioni di follow-up, le segnalazioni doppie e quelle che non riportavano informazioni sulla data dell'evento e su sesso ed età dei pazienti. La ricerca è stata condotta utilizzando i termini MedDRA (*medical dictionary for regulatory activities*) "sindrome di Stevens-Johnson" e "necrolisi epidermica tossica" ed esaminando i risultanti elenchi di eventi avversi. Sono stati inclusi gli AED con un'indicazione FDA per epilessia o convulsioni, classificando con i nomi generici le segnalazioni che avevano utilizzato il *brand*. Gli AED inclusi nella valutazione sono riportati in Tabella 1.

TABELLA 1. AED INCLUSI NELLA VALUTAZIONE

Acetazolamide	Fosfenitoina
Acido Valproico/Sodio Valproato	Gabapentin
Amobarbital	Lacosamide
Brivaracetam	Lamotrigina
Carbamazepina	Levetiracetam
Clobazam	Lorazepam
Clonazepam	Mesuximide
Clorzepato	Oxcarbazepina
Diazepam	Pentobarbital
Divalproex sodico	Perampanel
Eslicarbazepina acetato	Pregabalin
Etosuccimide	Primidone
Etotoina	Rufinamide
Ezogabina	Tiagabina
Felbamato	Topiramato
Fenitoina	Vibabatrìn
Fenobarbital	Zonisamide

Poiché SJS e TEN fanno parte dello stesso continuum, le reazioni sono state combinate come SJS/TEN. Il PRR (*proportional reporting ratio*), l'ROR (*reporting odds ratio*) e i corrispondenti intervalli di confidenza (IC) al 95% per SJS/TEN sono stati calcolati sia per ciascun AED rispetto a tutti gli altri non-AED, sia per l'intera classe di AED rispetto a tutti gli altri farmaci.

RISULTATI

Durante il periodo di studio, sono state riportate 2.886.886 reazioni avverse totali di qualsiasi tipo, con 1.035 (0.04%) reazioni SJS/TEN [690 (66.7%) SJS; 345 (33.3%) TEN]. 76.251 segnalazioni di eventi avversi, di qualsiasi tipo, hanno incluso gli AED (2.6%). Tra le segnalazioni riguardanti gli AED sono state riportate 198 reazioni SJS/TEN. I farmaci più frequentemente associati alle reazioni SJS/TEN sono risultati gli AED (19.1%), seguiti dai FANS (7.7%). Tra i 34 AED valutati, 17 (50.0%) sono stati associati ad almeno una reazione SJS/TEN. Gli AED associati a più segnalazioni di reazioni SJS/TEN sono stati lamotrigina con 106 reazioni (53.5%), carbamazepina con 22 reazioni (11.1%), levetiracetam con 14 reazioni (7.1%), fenitoina con 14 reazioni

(7.1%), acido valproico con 9 reazioni (4.5%), clonazepam con 8 reazioni (4.0%) e zonisamide con 7 reazioni (3.5%). Gli AED come classe hanno riportato un ROR di 8.7 (IC 95% 7.5-10.2) e un PRR di 8.7 (IC 95% 7.5-10.2) rispetto a tutti gli altri farmaci. 6 AED hanno dimostrato stime di rischio ROR/PRR per SJS/TEN superiori a 20: zonisamide (ROR 70.2; PRR 68.7), rufinamide (ROR 60.0; PRR 58.9), clorazepato (ROR 56.0; PRR 55.1), lamotrigina (ROR 53.0; PRR 52.2), fenitoina (ROR 26.3; PRR 26.1) e carbamazepina (ROR 24.5; PRR 24.3). Associazioni significative sono state osservate anche per acido valproico, eslicarbazepina acetato, oxcarbazepina, clonazepam e levetiracetam. I risultati relativi agli AED sono riassunti in Tabella 2.

TABELLA 2. EVENTI AVVERSI SEGNALATI E RISCHIO DI SJS/TEN PER AED

AED	Segnalazioni totali	SJS	TEN	SJS/TE N	ROR	IC 95%	PRR	IC 95%
Tutti gli AED*	76.251	140	58	198	8.7	7.5-10.2	8.7	7.5-10.2
Acido valproico*	2.891	4	5	9	10.5	5.4-20.2	10.5	5.4-20.1
Carbamazepina*	3.038	13	9	22	24.5	16.0-37.5	24.3	16.0-37.1
Clonazepam*	3.896	7	1	8	6.9	3.4-13.9	6.9	3.4-13.8
Clorazepato*	61	0	1	1	56.0	7.8-404.1	55.1	7.9-385.0
Diazepam	2.895	1	0	1	1.2	0.2-8.3	1.2	0.2-8.2
Divalproex sodico	2.585	1	0	1	1.3	0.2-9.2	1.3	0.2-9.2
Eslicarbazepina acetato*	338	0	1	1	10.0	1.4-71.0	9.9	1.4-70.4
Fenitoina	1.801	11	3	14	26.3	15.5-44.7	26.1	15.4-44.2
Gabapentin	10.949	2	2	4	1.2	0.5-3.3	1.2	0.5-3.3
Lacosamide	1.497	0	1	1	2.2	0.3-16.0	2.2	0.3-15.9
Lamotrigina*	6.826	81	25	106	53.0	43.2-64.9	52.2	42.7-63.7
Levetiracetam*	7.102	8	6	14	6.6	3.9-11.3	6.6	3.9-11.2
Lorazepam	2.282	1	0	1	1.5	0.2-10.5	1.5	0.2-10.5
Oxcarbazepina*	1.116	3	0	3	9.1	2.9-28.2	9.0	2.9-28.0
Pregabalin	19.029	3	1	4	0.7	0.3-1.9	0.7	0.3-1.9
Rufinamide*	57	1	0	1	60.0	8.3-433.5	58.9	8.4-411.5
Zonisamide*	342	4	3	7	70.2	33.1-148.7	68.7	32.9-143.5

*Gli ROR e i PRR sono stati calcolati per ciascun farmaco rispetto a tutti gli altri farmaci non-antiepilettici. *Stime di rischio statisticamente significative.*

DISCUSSIONE

I risultati dell'analisi della FDA mostrano che gli AED si associano a tassi di segnalazione di SJS/TEN significativamente più alti rispetto a tutti gli altri farmaci. Zonisamide, rufinamide, clorazepato, lamotrigina, fenitoina e carbamazepina hanno dimostrato il più alto rischio di SJS/TEN. Sono stati identificati 17 AED associati a reazioni SJS/TEN e per 11 di questi l'associazione è risultata statisticamente significativa. 4 AED (clonazepam, clorazepato, diazepam e lorazepam) per cui sono state osservate reazioni SJS/TEN, non riportano sul foglietto illustrativo queste condizioni cliniche come possibili reazioni avverse²⁶⁻²⁹. Diversi studi europei hanno indagato i farmaci più comunemente associati a SJS/TEN. Uno studio caso-controllo condotto nel Regno Unito ha valutato il rischio di SJS/TEN in particolare tra i nuovi utilizzatori di AED. A causa dei piccoli numeri di questo studio, gli IC sono risultati molto ampi; tuttavia, anche nel limite inferiore dell'IC, la probabilità di esposizione tra i casi si è dimostrata 5-20 volte più elevata rispetto al gruppo di controllo²². Lo studio EuroSCAR (*European case-control surveillance of severe cutaneous adverse reactions*) ha identificato casi di SJS/TEN che hanno richiesto l'ospedalizzazione e corrispondenti controlli ospedalieri. La popolazione in studio era composta da pazienti provenienti da 6 Paesi (Austria, Italia, Francia, Germania, Paesi Bassi e Israele) in una rete di 1800 ospedali. Gli odds ratio sono stati aggiustati per potenziali fattori confondenti [adjusted OR (aOR)]. È stato riscontrato che 3 dei 7 principali farmaci associati a SJS/TEN erano AED: carbamazepina (aOR 72, IC 95% 23-225), fenobarbital (aOR 16, IC 95% 5-50) e fenitoina (aOR 17, IC 95% 4-68)²³. I risultati dell'analisi della FDA si sono dimostrati simili a quelli dei due studi descritti, anche se il rischio di SJS/TEN associato alla carbamazepina è risultato inferiore. Ciò può essere spiegato dalla differenza nei periodi di studio e dall'implementazione dello screening genetico prima di iniziare la carbamazepina nei soggetti di origine asiatica. Negli studi descritti, la lamotrigina si associava a un rischio di SJS/TEN inferiore rispetto agli altri AED a confronto, mentre in questa analisi il ROR per lamotrigina era 53.0 (IC 95% 43.2-64.9), più del doppio di quello di fenitoina (26.3, IC 95 % 15.5 -44.7) e carbamazepina (24.5, IC 95% 16.0-37.5). Nell'analisi dell'FDA non ci sono state segnalazioni di reazioni SJS/TEN associate a fenobarbital. Una possibile spiegazione di quanto osservato è il declino dell'uso del fenobarbital, che è diventato un'opzione terapeutica non preferibile nelle linee guida per il trattamento a causa del suo profilo meno favorevole per quanto riguarda gli effetti collaterali, le proprietà farmacocinetiche e le molteplici interazioni farmacologiche. Il fenobarbital è stato inoltre incluso nei criteri di Beers per i farmaci potenzialmente inappropriati negli anziani³⁰⁻³². In altri due studi che hanno utilizzato dati provenienti da sistemi di segnalazione degli eventi avversi, gli AED sono risultati tra i principali farmaci associati a SJS/TEN^{33,34}. Le segnalazioni per SJS/TEN provenienti dal database *Japanese Adverse Drug Event Report* hanno riportato lamotrigina e carbamazepina tra i 5 farmaci più comunemente associati alle reazioni, con un ROR di 5.7 (IC 95% 5.2-6.3) per carbamazepina e di 11.5 (IC 95% 10.3-12.8) per lamotrigina. Gli stessi autori che hanno analizzato i dati giapponesi hanno presentato un'analisi dei dati FAERS riguardante il periodo compreso tra il 2004 e il 2013³⁴, riscontrando lamotrigina e fenitoina tra i farmaci maggiormente associati alle segnalazioni per SJS/TEN [ROR 20.4 (IC 95%

19.2-21.8) fenitoina; ROR 12.0 (IC 95% 11.3-12.7) lamotrigina]. Rispetto all'analisi dell'FDA, il rischio associato a questi AED è risultato sostanzialmente inferiore a quello osservato in un periodo di tempo più breve e più recente. Più del 90% delle reazioni SJS/TEN associate agli AED si verifica entro i primi 2 mesi dall'inizio del trattamento³⁵, sebbene per alcuni AED (fenobarbital e acido valproico) tali reazioni siano associate all'utilizzo a lungo termine¹. Per alcuni AED, le reazioni SJS/TEN possono essere associate alla dose iniziale e alla velocità di titolazione^{36,37}, ma sono necessarie ulteriori ricerche per valutare quali AED presentino il più alto rischio di SJS/TEN sulla base dello schema di dosaggio e di titolazione, per determinare se basse dosi iniziali e titolazioni lente possano ridurre la comparsa di queste reazioni avverse. L'analisi della FDA presenta diversi limiti. Il primo è che non è stato possibile calcolare l'incidenza e la prevalenza, poiché il numero totale di pazienti che utilizzava questi farmaci non era noto; inoltre, dal momento che le segnalazioni al FAERS sono di natura volontaria, è probabile che i dati siano sottostimati. Un *bias* di segnalazione che potrebbe aver influenzato il numero di reazioni riportate è l'effetto Weber, per cui la segnalazione degli eventi avversi inizia a diminuire nei 2 anni successivi all'introduzione di un farmaco sul mercato³⁸. Tutti gli AED inclusi nell'analisi della FDA erano sul mercato da più di 2 anni, con l'eccezione di eslicarbazepina acetato, e probabilmente si è verificata una diminuzione delle segnalazioni nel tempo. Un'altra limitazione del database FAERS è che non è necessario stabilire la causalità tra l'evento avverso e l'uso del farmaco per presentare una segnalazione, per cui la presenza di farmaci concomitanti e comorbidità possono agire da fattori di confondimento. Infine, i farmaci con frequenti effetti collaterali possono aumentare il numero di effetti avversi complessivi e quindi ridurre ROR e PRR. Nell'analisi infatti, i 2 farmaci con più segnalazioni di eventi avversi (pregabalin e gabapentin), all'ottavo posto come causa di reazioni SJS/TEN, hanno avuto 2 dei 3 ROR e PRR più bassi, mentre 2 dei 3 ROR e PRR più alti sono stati associati ai farmaci con il minor numero di segnalazioni di eventi avversi (rufinamide e clorazepato), con una sola reazione SJS/TEN.

CONCLUSIONI

L'analisi dell'FDA supporta la precedente evidenza che alcuni AED, in particolare lamotrigina, fenitoina e carbamazepina, siano associati a un rischio più elevato di SJS/TEN. Inoltre, sono stati identificati altri 8 AED significativamente associati a queste severe reazioni avverse cutanee: zonisamide, rufinamide, clorazepato, acido valproico, eslicarbazepina acetato, oxcarbazepina, clonazepam e levetiracetam. Gli AED come classe sono associati a un rischio 9 volte superiore di SJS/TEN rispetto ai non-AED, e 6 AED presentano stime di rischio superiori a 20. Maggiore consapevolezza di questo rischio sia tra i prescrittori che tra i pazienti, in particolare conoscere le differenze di rischio associate ai diversi AED e riconoscere precocemente segni e sintomi di SJS/TEN, possono aiutare a ridurre il numero e la gravità di questi eventi avversi.

TAKE-HOME MESSAGE

- *La sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la necrolisi epidermica tossica (TEN) sono reazioni cutanee avverse rare e pericolose per la vita*
- *Sono spesso innescate dall'utilizzo di particolari farmaci, tra cui farmaci antiepilettici (AED), farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e alcuni antibiotici*
- *Uno studio ha quantificato il rischio di SJS/TEN associato agli AED singolarmente e come classe utilizzando il FAERS (Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System)*
- *Per gli AED come classe, l'ROR e il PRR per SJS/TEN sono risultati entrambi pari a 8.7 (IC 95% 7.5-10.2), rispetto ai non-AED*
- *Un terzo degli AED valutati (11/34) è risultato associato ad un rischio significativamente aumentato di SJS/TEN (zonisamide, rufinamide, clorazepato, lamotrigina, fenitoina, carbamazepina, acido valproico, eslicarbazepina acetato, oxcarbazepina, clonazepam, e levetiracetam)*
- *Conoscere le differenze di rischio associate ai diversi AED e riconoscere precocemente segni e sintomi di SJS/TEN, possono aiutare a ridurre il numero e la gravità di questi eventi avversi.*

BIBLIOGRAFIA

1. Roujeau, J.-C. *et al.* Medication Use and the Risk of Stevens-Johnson-Syndrome or Toxic Epidermal Necrolysis. *N. Engl. J. Med.* (1995).
2. Stevens AM, J. F. A New eruptive fever associated with stomatitis and ophthalmia: report of two cases in children. *Am J Dis Child.* (1922).
3. Lyell, A. Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. *Br. J. Dermatol.* (1956).
4. Dodiuk-Gad, R. P., Chung, W. H., Valeyrie-Allanore, L. & Shear, N. H. Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: An Update. *American Journal of Clinical Dermatology* (2015).
5. Letko, E. *et al.* Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A review of the literature. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* (2005).
6. Chan, H. L. *et al.* The Incidence of Erythema Multiforme, Stevens-Johnson Syndrome, and Toxic Epidermal Necrolysis: A Population-Based Study With Particular Reference to Reactions Caused by Drugs Among Outpatients. *Arch. Dermatol.* (1990).
7. Yang, M. S. *et al.* Incidence of stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A nationwide population-based study using national health insurance database in Korea. *PLoS One* (2016).
8. Hsu, D. Y., Brieva, J., Silverberg, N. B. & Silverberg, J. I. Morbidity and Mortality of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in United States Adults. *J. Invest. Dermatol.* (2016).
9. Diphoorn, J. *et al.* Incidence, causative factors and mortality rates of Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) in northern Italy: Data from the REACT registry. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* (2016).
10. Sekula, P. *et al.* Comprehensive survival analysis of a cohort of patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J. Invest. Dermatol.* (2013).
11. Yang, C. W. *et al.* Long-term sequelae of stevens-johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Acta Derm. Venereol.* (2016).
12. Lee, H. Y., Walsh, S. A. & Creamer, D. Long-term complications of Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN): the spectrum of chronic problems in patients who survive an episode of SJS/TEN necessitates multidisciplinary follow-up. *Br. J. Dermatol.* **177**, 924–935 (2017).
13. Mockenhaupt, M. *et al.* Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J. Invest. Dermatol.* (2008).
14. Huang, L. Y. *et al.* Fatal toxic epidermal necrolysis induced by carbamazepine treatment in a patient who previously had carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome. *J. Formos. Med. Assoc.* (2007).
15. Fellahi, A., Zouhair, K., Amraoui, A. & Benchikhi, H. [Stevens-Johnson and Lyell syndromes: mucocutaneous and ocular sequels in 43 cases]. *Ann. Dermatol. Venereol.* (2011).
16. Morales, M. E., Purdue, G. F., Verity, S. M., Arnoldo, B. D. & Blomquist, P. H. Ophthalmic manifestations of stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis and relation to SCORTEN. *Am. J. Ophthalmol.* (2010).
17. Hirtz, D. *et al.* How common are the ‘common’ neurologic disorders? *Neurology* (2007).
18. Mula, M. Investigating psychotropic properties of antiepileptic drugs. *Expert Review of Neurotherapeutics* (2013).

19. Carbamazepine [package insert]. North Wales, PA: Teva Pharmaceuticals USA Inc. (2015).
20. Lamotrigine [package insert]. Salisbury, MD: Jubilant Cadista Pharmaceuticals Inc. (2017).
21. Oxcarbazepine [package insert]. Hawthorne, NY: Taro Pharmaceuticals U.S.A. Inc. (2014).
22. Frey N, Bodmer M, Bircher A, *et al.* The risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptic drugs. *Epilepsia* **58**, 2178–85 (2017).
23. Halevy S, Ghislain PD, Mockenhaupt M, *et al.* Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. *J Am Acad Dermatol.* **58**, 25–32 (2008).
24. Borrelli EP, Lee EY, Descoteaux AM, Kogut SJ, Caffrey AR. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis with antiepileptic drugs: An analysis of the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Epilepsia* **59**, 2318-2324 (2018).
25. U.S. Food and Drug Administration. FDA adverse event reporting system (FAERS). U.S. 162 Food and Drug Administration, Silver Spring (MD); 2017 163 <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/default.htm>. Accessed 2017.
26. Clonazepam [package insert]. Durham, NC: Accord Healthcare Inc. (2017).
27. Clorazepate dipotassium [package insert]. Jacksonville, FL: Ranbaxy Pharmaceuticals Inc. (2012).
28. Diazepam [package insert]. Morgantown, WV: Mylan Pharmaceuticals Inc. (2018).
29. Lorazepam [package insert]. Morgantown, WV: Mylan Pharmaceuticals Inc. (2017).
30. Krumholz A, Wiebe S, Gronseth GS, *et al.* Evidence-based guideline: management of an unprovoked first seizure in adults: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* **84**, 1705–13 (2015).
31. The American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society. Updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* **63**, 2227–46 (2015).
32. Marsot A, Brevaut-Malaty V, Vialet R, *et al.* Pharmacokinetics and absolute bioavailability of phenobarbital in neonates and young infants, a population pharmacokinetic modelling approach. *Fundam Clin Pharmacol.* **28**, 465–71 (2014).
33. Abe J, Umetsu R, Mataka K, *et al.* Analysis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis using the Japanese adverse drug event report database. *J Pharm Health Care Sci.* **2**, 14 (2016).
34. Abe J, Mataka K, Umetsu R, *et al.* Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: the Food and Drug Administration adverse event reporting system, 2004-2013. *Allergol Int.* **64**, 277–9 (2015).
35. Trivedi BS, Darji NH, Malhotra SD, *et al.* Antiepileptic drugs-induced Stevens-Johnson syndrome: a case series. *J Basic Clin Pharm.* **8**, 42–4 (2016).
36. Chadwick D, Shaw MD, Foy P, *et al.* Serum anticonvulsant concentrations and the risk of drug induced skin eruptions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **47**, 642–4 (1984).
37. Culy CR, Goa KL. Lamotrigine. A review of its use in childhood epilepsy. *Paediatr Drugs* **2**, 299–330 (2000).
38. Hartnell NR, Wilson JP. Replication of the Weber effect using postmarketing adverse event reports voluntarily submitted to the United States Food and Drug Administration. *Pharmacotherapy.* **24**, 743–9 (200).