

## SICUREZZA E TOLLERABILITÀ DEGLI ANTIEPILETTICI IN GRAVIDANZA

*A cura del Dott. Raffaele Gaetano e della Dott.ssa Caterina Palleria*

L'epilessia è un disturbo neurologico che colpisce circa due milioni di donne in età fertile<sup>1</sup>. Da una parte l'epilessia è un fattore correlato negativamente alla fertilità femminile in quanto aumenta il rischio di policistosi ovarica, dismenorrea ed alterazioni del metabolismo dei farmaci antiepilettici<sup>2</sup>, dall'altra, circa il 10 % delle gravidanze in pazienti con epilessia, presentano problematiche di salute materna e/o fetale<sup>3</sup>.

La necessità di un più stretto monitoraggio dei livelli plasmatici dei farmaci antiepilettici durante la gravidanza deriva dai cambiamenti parafisiologici che naturalmente si verificano in tale circostanza e che causano l'aumento di circa un terzo della frequenza delle crisi durante la gestazione: si verificano infatti modificazioni farmacocinetiche che riducono la concentrazione plasmatica dei farmaci a causa di un aumento del volume di distribuzione, del metabolismo epatico e della clearance renale<sup>2,82</sup>. Inoltre vi è un minore legame con le proteine sieriche a causa di una riduzione importante dei livelli circolanti di albumina, con conseguente aumento della frazione libera dei farmaci: si verifica pertanto una differente concentrazione tra la quota periferica e la quota oltre la BEE, soprattutto per gli antiepilettici che si legano maggiormente alle proteine sieriche<sup>83</sup>.

Sebbene la popolazione femminile in età fertile rappresenti circa un quarto di tutti i pazienti affetti da epilessia e sia nota la potenziale teratogenicità dei trattamenti farmacologici attualmente impiegati, solo negli ultimi 25 anni la complessità della gestione clinica di pazienti affette da epilessia in età fertile e in gravidanza è stata studiata in maniera sistematica per offrire un orientamento clinico e farmacologico nella direzione di una buona pratica clinica<sup>4</sup>. Di seguito viene riportato in tabella il livello di evidenza per i principali antiepilettici per i quali esistono dati di letteratura.

ANTIEPILETTICO	CLASSE DI EVIDENZA	MALFORMAZIONI MAGGIORI	DISMORFISMI
Acetazolamide (AZA) <sup>5-9</sup>	C	Glaucoma congenito, teratoma sacro coccigeo, persistenza dotto arterioso, ipomagnesemia, ipocalcemia, iperbilirubinemia, acidosi metabolica <sup>6</sup> .	No dati presenti
Brivaracetam (BRV) <sup>10</sup>	C	No dati presenti.	No dati presenti.
Carbamazepina (CBZ) <sup>11-16</sup>	D	Difetto del setto interatriale, forame ovale pervio, persistenza della vena cava superiore sinistra, malformazioni dentarie <sup>5</sup> ; difetti del tubo neurale, spina bifida, ipospadia,	Occhi (25); naso (8); bocca (20); articolazioni (3); denti (9); altro (8) <sup>5</sup> ; craniofacciali <sup>6</sup> .
Clobazam (CLB)	C	Sindrome d'astinenza <sup>6</sup> .	No dati presenti.
Clonazepam (CZP) <sup>17</sup>	D (US) C (AUS)	Nefrocalcosi midollare bilaterale, lesione nodulare iperintensa, malformazioni dentarie <sup>5</sup> ; sindrome d'astinenza <sup>6</sup> .	Occhi (2); bocca (2); denti (2) <sup>5</sup> .
Diazepam <sup>18-24</sup>	D	Basso peso alla nascita, sindrome d'astinenza <sup>6</sup> .	No dati presenti
Eslicarbazepina Acetata (ESL) <sup>25</sup>	C	No dati presenti	No dato presenti
Etosuccimide (ESM) <sup>26-31</sup>	<b>Non assegnato formalmente (livello di rischio in gravidanza C)</b>	Emorragia, idrocefalo, persistenza del dotto arterioso, labiopalatoschisi <sup>6</sup> .	No dati presenti
Ezogabine (Retigabine) (EZG)	C	No dati presenti	No dati presenti
Felbamato (FBM) <sup>32-34</sup>	C	No dati presenti	No dati presenti
Fenitoina (PHT) <sup>57-60</sup>	D	Idronefrosi; forame ovale pervio; difetto setto interatriale; persistenza vena cava sinistra; bacino renale bifido; ptosi renale; malformazioni renali <sup>5</sup> ; microcefalia, ritardo nello sviluppo, neuroblastoma <sup>6</sup> .	Occhi (1); orecchio (1); bocca (1); denti (1) <sup>5</sup> .

ANTIEPILETTICO	CLASSE DI EVIDENZA	MALFORMAZIONI MAGGIORI	DISMORFISMI
Fenobarbital (PB) <sup>54-56</sup>	<b>D</b>	Difetto setto interatriale; ptosi renale; pelvi renale bifida; forame ovale pervio; persistenza vena cava sinistra; strabismo; cisti fessura coroidea; asimmetria ventricolare; lesione profonda sostanza bianca; malformazioni dentarie; idronefrosi <sup>5</sup> ; sindrome d'astinenza <sup>6</sup> .	Occhi (9); naso (4); orecchio (1); bocca (7); articolazioni (4); denti (6); altro (2) <sup>5</sup> .
Gabapentina (GBP) <sup>35-38</sup>	<b>C</b>	No dati presenti	No dati presenti
Lacosamide (LAC) <sup>39</sup>	<b>C</b>	No dati presenti	No dati presenti
Lamotrigina (LTG) <sup>40-43</sup>	<b>C (immediate release) D (XR)</b>	Agenesia renale <sup>5</sup> .	No dati presenti
Levetiracetam (LVT) <sup>43-46</sup>	<b>C</b>	Ernia inguinale, MRGE <sup>6</sup> .	No dati presenti
Lorazepam <sup>47-48</sup>	<b>D (US) C (AUS)</b>	Sindrome d'astinenza, atresia anale <sup>6</sup> .	No dati presenti
Mesuximide <sup>49</sup>	<b>Non assegnato formalmente (fattore di rischio in gravidanza C)</b>	No dati presenti	No dati presenti
Oxcarbazepina (OXC) <sup>50-52</sup>	<b>C (US) D (AUS)</b>	Idronefrosi; forame ovale pervio <sup>5</sup> .	Occhio (8); naso (1); bocca (2); articolazioni (1); denti (2), altro (2) <sup>5</sup> .
Perampanel (PER) <sup>53</sup>	<b>C</b>	No dati presenti	No dati presenti
Pregabalin (PGB) <sup>61-62</sup>	<b>C</b>	No dati presenti	No dati presenti
Primidone (PRM) <sup>63-64</sup>	<b>N</b>	Ptosi renale <sup>2</sup> ; emorragia <sup>3</sup> .	No dati presenti
Rufinamide (RUF) <sup>65</sup>	<b>C</b>	No dati presenti	No dati presenti
Tiagabina (TGB) <sup>66</sup>	<b>C</b>	No dati presenti	No dati presenti
Topiramato (TPM) <sup>67-69</sup>	<b>D</b>	Ipospadias, labiopalatoschisi, basso peso alla nascita <sup>6</sup> .	No dati presenti

ANTIEPILETTICO	CLASSE DI EVIDENZA	MALFORMAZIONI MAGGIORI	DISMORFISMI
A. Valproico (VPA) <sup>70-77</sup>	<b>X</b>	Difetto setto interatriale, aneurisma setto interatriale, idronefrosi, sindattilia, forame ovale pervio, nefrocalcinosi midollare bilaterale, agenesia renale, dilatazione sistema pericaliceale, cisti aracnoidea; atrofia cerebellare, leucomalacia periventricolare, strabismo, malformazioni dentarie <sup>2</sup> ; difetti del tubo neurale, spina bifida, ipospadia, ritardo mentale, sindrome d'astinenza, ipoglicemia, ipotiroidismo <sup>6</sup> .	Occhi (48); naso (35); orecchio (3); bocca (23); articolazioni (8); Denti (11); altro (14) <sup>5</sup> .
Vigabatrin (VGB) <sup>78-79</sup>	<b>C</b>	Difetti renali, cardiaci e genitali <sup>6</sup> .	Occhi <sup>3</sup> .
Zonisamide (ZNS) <sup>80-81</sup>	<b>C</b>	Basso peso alla nascita, anencefalia, difetto setto interatriale <sup>6</sup> .	No dati presenti

**Note:** Le classi di sicurezza in gravidanza secondo l'FDA sono definite come: A= studi randomizzati controllati sull'uomo non dimostrano rischi per il feto; B= studi randomizzati controllati su animali non dimostrano rischi per il feto, ma non ci sono studi sull'uomo; C= studi su animali dimostrano possibili effetti avversi sul feto, ma non ci sono adeguate evidenze sull'uomo; i benefici dell'uso in gravidanza possono essere maggiori dei rischi; D= studi postmarketing sull'uomo dimostrano evidenze di effetti avversi sul feto, ma i benefici dell'uso in gravidanza possono essere maggiori dei rischi. X= controindicato in gravidanza; N= non ancora assegnato. **\*Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy**A= Farmaci utilizzati da un gran numero di donne in gravidanza e di donne in età fertile senza aumentare la frequenza di malformazioni o altri effetti dannosi diretti o indiretti sul feto; B<sub>1</sub>= Farmaci che sono stati assunti solo da un numero limitato di donne in gravidanza e donne in età fertile, senza aumentare la frequenza di malformazioni o altri effetti dannosi diretti o indiretti sul feto; studi sugli animali non hanno dimostrato una maggiore presenza di danni fetali; B<sub>2</sub>= Farmaci che sono stati assunti solo da un numero limitato di donne in gravidanza e donne in età fertile, senza aumentare la frequenza di malformazioni o altri effetti dannosi diretti o indiretti sul feto; studi sugli animali sono inadeguati o potrebbero mancare, ma i dati disponibili non mostrano alcuna evidenza di un aumento del danno fetale; B<sub>3</sub>= studi su animali hanno dimostrato un possibile aumento di frequenza di anomalie fetali; gli studi sull'uomo sono basati su piccoli campioni non rappresentativi ma non mostrano aumento di frequenza di malformazioni fetali; C= Farmaci che hanno causato o possono essere sospettati di provocare effetti nocivi, anche reversibili, sul feto o sul neonato senza causare malformazioni; D= farmaci che hanno causato o sono sospettati di aver causato o si può prevedere che causino, una maggiore incidenza di malformazioni fetali umane o danni irreversibili. Questi farmaci possono anche avere effetti farmacologici avversi. X= Farmaci che presentano un rischio così elevato di causare danni permanenti al feto che non dovrebbero essere usati in gravidanza o quando esiste una possibilità di gravidanza.

Pazienti affette da epilessia in gravidanza hanno un aumentato rischio di mortalità e complicanze ostetriche, compresi sanguinamento vaginale, preeclampsia e parto prematuro. I neonati presentano altresì un rischio da due a tre volte maggiore rispetto alla popolazione generale di malformazioni congenite maggiori, probabilmente correlate a modificazioni anatomico-funzionali dell'utero legato all'impiego di farmaci antiepilettici.

Valproato è il farmaco con le maggiori evidenze di teratogenicità e va evitato in maniera assoluta sia in gravidanza che in pazienti in età fertile sia in monoterapia che in terapia combinata secondo un comunicato EMA del 2014. Queste raccomandazioni nascono da una revisione di studi recenti in cui si evidenzia una percentuale di rischio di problemi dello sviluppo psico-motorio e neuro-comportamentale fino al 30-40% dei bambini di età prescolare esposti al valproato in utero<sup>91-95</sup>. Successivamente una nota informativa dell'AIFA del 2016 rafforza le raccomandazioni sull'uso di valproato in gravidanza, ricordando che il valproato è associato a un rischio teratogeno dose-dipendente<sup>43,97</sup> che aumenta quando è utilizzato in combinazione con altri trattamenti<sup>90</sup>, anche se tuttavia esistono dati in letteratura che affermano che l'uso di valproato a basse dosi comporta un rischio teratogeno comparabile agli altri antiepilettici<sup>96</sup>. Nella nota AIFA si specifica che la frequenza delle malformazioni congenite in bambini esposti al valproato in monoterapia nella vita intrauterina è di circa il 10% ma aumenta fino al 30% circa quando il valproato è assunto in combinazione con altri antiepilettici. Inoltre, l'esposizione al valproato durante la vita intrauterina aumenta di circa 3 volte il rischio di sviluppare un disturbo dello spettro autistico e di circa 5 volte il rischio di un autismo infantile, nonché sembra aumentare la probabilità di sviluppare un disturbo da deficit dell'attenzione ed iperattività (ADHD). Sulla base di questi rischi, l'AIFA comunica che il valproato non deve essere utilizzato nella terapia dell'epilessia e del disturbo bipolare in corso di gravidanza e nelle bambine, ragazze e donne in età fertile a meno che non sia strettamente necessario, ovvero in caso di fallimento o mancata tolleranza di altre terapie. Infine ricorda che tutti i medicinali contenenti valproato sono sottoposti a Monitoraggio Addizionale.

Alcune evidenze suggeriscono che l'associazione lamotrigina e levetiracetam in combinazione sono sicuri quanto la monoterapia. La lamotrigina presenta un buon livello di sicurezza durante la gravidanza ma è gravata da maggiore teratogenicità rispetto popolazione generale. L'esposizione intrauterina a lamotrigina non è stata associata ad un aumento dei tassi di malformazione rispetto a carbamazepina o acido valproico<sup>84</sup>. Non sono stati riscontrati, inoltre, aumenti dei tassi di aborti spontanei, morti alla nascita, sanguinamenti o nati piccoli per età gestazionale dopo l'esposizione prenatale a lamotrigina<sup>85</sup>. Se il levetiracetam viene usato durante la gravidanza, le pazienti devono

ricevere adeguate quantità di acido folico (0,4-5 mg / die) e le concentrazioni sieriche del farmaco devono essere determinate prima del concepimento, se possibile, e durante ogni trimestre, in particolare durante la metà del terzo trimestre<sup>86</sup>. La dose deve essere aumentata durante il terzo trimestre per fornire concentrazioni coerenti con quelle prima della concezione<sup>87,88</sup>.

Il topiramato ha mostrato un rischio intermedio di malformazioni del maxillo-facciale e soprattutto del palato, documentate in letteratura. Dai dati presenti emerge una necessità di un apporto multidisciplinare integrato (ginecologi, ostetrici, medici di medicina generale, neurologi) ed un costante monitoraggio dei livelli plasmatici con la ricerca della minima concentrazione efficace del trattamento antiepilettico. Una recente metanalisi ha suggerito che l'uso di lamotrigina e levetiracetam non è stato associato ad un aumentato rischio di malformazioni congenite rispetto ai controlli, e ad un minor rischio di malformazioni cardiache, tuttavia non si hanno evidenze sufficienti per determinare la loro reale sicurezza in gravidanza e per quantificare il rischio teratogeno<sup>89</sup>. La scelta dei trattamenti farmacologici resta un momento critico e si basa su tre punti fondamentali: individuare un trattamento efficace con un minore effetto teratogeno, monitorare periodicamente le gestanti, garantire un controllo della sintomatologia epilettiforme in monoterapia.

#### **RACCOMANDAZIONI**

- 1. ASSUMERE LA TERAPIA REGOLARMENTE**
- 2. SCEGLIRE IL FARMACO CON IL MINOR RISCHIO TERATOGENO SECONDO LE EVIDENZE DISPONIBILI**
- 3. PREFERIRE LA MONOTERAPIA ALLA POLITERAPIA OVE POSSIBILE**
- 4. MONITORARE I LIVELLI PLASMATICI DEI FARMACI**
- 5. EVITARE L'USO DI VALPROATO PER IL QUALE ESISTONO FORTI EVIDENZE DI TERATOGENICITA'**
- 6. PREFERIRE FARMACI DI NUOVA GENERAZIONE COME LAMOTRIGINA E LEVETIRACETAM PER I QUALI ESISTONO DATI DI MINORE TERATOGENICITA' E RELATIVA SICUREZZA**
- 7. INTEGRARE LA TERAPIA CON SUPPLEMENTI DI ACIDO FOLICO**
- 8. MONITORARE IL FETO ANCHE CON CONTROLLI ECOGRAFICI DI II LIVELLO**

## Bibliografia

1. Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, Hauser WA, Gronseth GS, French JA, Wiebe S, Thurman D, Koppel BS, Kaplan PW, Robinson JN, Hopp J, Ting TY, Gidal B, Hovinga CA, Wilner AN, Vazquez B, Holmes L, Krumholz A, Finnell R, Hirtz D, Le Guen C. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy--focus on pregnancy (an evidence-based review): teratogenesis and perinatal outcomes: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology*. 2009; 73:133-41.
2. Morrell MJ. Epilepsy in women. *Am Fam Physician*. 2002; 66:1489-1494.
3. Epilepsy Foundation. Epilepsy and pregnancy; 2014. Available from: <http://www.epilepsy.com/information/women/epilepsy-and-pregnancy>. Accessed June 19, 2016
4. Kinney MO, Craig JJ. Pregnancy and epilepsy; meeting the challenges over the last 25 years: The rise of the pregnancy registries. *Seizure*. 2017; 44:162-168.
5. Güveli BT, Rosti RÖ, Güzeltaş A, Tuna EB, Ataklı D, Sencer S, Yekeler E, Kayserili H, Dirican A, Bebek N, Baykan B, Gökyiğit A, Gürses C. Teratogenicity of Antiepileptic Drugs. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2017; 15:19-27.
6. LM Borgelt, FM Hart, JL Bainbridge. Epilepsy during pregnancy: focus on management strategies. *Int J Womens Health*. 2016; 8: 505-517.
7. National Institute for Health and Care Excellence. Epilepsies: diagnosis and management; 2016. Available form: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg137>.
8. Miller TA, Scott WJ Jr. Abnormalities in ureter and kidney development in mice given acetazolamide-amiloride or dimethadione (DMO) during embryogenesis. *Teratology*. 1992; 46:541-550.
9. Merlob P, Litwin A, Mor N. Possible association between acetazolamide administration during pregnancy and metabolic disorders in the newborn. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1990; 35:85-88.
10. Briviact® [package insert]. Smyrna, GA: UCB, Inc; 2016.
11. Tegretol® [package insert]. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corporation; 2015.
12. Jones KL, Lacro RV, Johnson KA, Adams J. Pattern of malformations in the children of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med*. 1989; 32:1661-1666.
13. Waters CH, Belai Y, Gott PS, Shen P, De Giorgio CM. Outcomes of pregnancy associated with antiepileptic drugs. *Arch Neurol*. 1994; 51:250-253.
14. Jentink J, Dolk H, Loane MA, et al. Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congenital malformations: systematic review and case-control study. *BMJ*. 2010;341:c6581.
15. Werler MM, Ahrens KA, Bosco JL, et al. Use of antiepileptic medications in pregnancy in relation to risks of birth defects. *Ann Epidemiol*. 2011; 21:842-850.
16. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol*. 2011; 10:609-617.

17. Clonazepam [package insert]. Morgantown, WV: Mylan Pharmaceuticals Inc; 2014.
18. Valium® [package insert]. Nutley, NJ: Roche Laboratories; 2008.
19. Rementeria JL, Bhatt K. Withdrawal symptoms in neonates from intrauterine exposure to diazepam. *J Pediatr*. 1977; 90 :123–126.
20. Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drugs in pregnancy. *N Engl J Med*. 1998; 338:1128–1137.
21. Rothman KJ, Fyler DC, Goldblatt A, Kreidberg MB. Exogenous hormones and other drug exposures of children with congenital heart disease. *Am J Epidemiol*. 1979; 109:433–439.
22. Haram K. “Floppy infant syndrome” and maternal diazepam. *Lancet*. 1977; 2:612–613.
23. Czeizel AE, Szegal BA, Joffe JM, Racz J. The effect of diazepam and promethazine treatment during pregnancy on the somatic development of human offspring. *Neurotoxicol Teratol*. 1999; 21:157–167.
24. Lizcano-Gil LA, Garcia-Cruz D, Sanchez-Corona J. Omphalocele-exstrophy-imperforate-anus-spina bifida (OEIS) complex in a male prenatally exposed to diazepam. *Arch Med Res*. 1995; 26:95–96.
25. Aptiom® [package insert]. Marlborough, MA: Sunovion Pharmaceuticals Inc; 2015.
26. Zarontin® [package insert]. Morris Plains, NJ: Parke-Davis; 2009.
27. Nakane Y, Okuma T, Takahashi R, et al. Multi-institutional study on the teratogenicity and fetal toxicity of antiepileptic drugs: a report of a collaborative study group in Japan. *Epilepsia*. 1980; 21:663–680.
28. Fabro S, Brown NA. Teratogenic potential of anticonvulsants. *N Engl J Med*. 1979; 300:1280–1281.
29. From the NIH: anticonvulsants found to have teratogenic potential. *JAMA*. 1981; 245:36.
30. Koup JR, Rose JQ, Cohen ME. Ethosuximide pharmacokinetics in a pregnant patient and her newborn. *Epilepsia*. 1978; 19:535–539.
31. Samren EB, van Duijn CM, Koch S, et al. Maternal use of antiepileptic drugs and the risk of major congenital malformations: a joint European prospective study of human teratogenesis associated with maternal epilepsy. *Epilepsia*. 1997; 38:981–990.
32. Felbatol® [package insert]. Somerset, NJ: MEDA Pharmaceuticals Inc; 2011.
33. Adusumalli VE, Yang JT, Wong KK, Kucharczyk N, Sofia RD. Felbamate pharmacokinetics in the rat, rabbit, and dog. *Drug Metab Dispos*. 1991; 19:1116–1125.
34. Wagner ML. Felbamate: a new antiepileptic drug. *Am J Hosp Pharm*. 1994; 51:1657–1666.
35. Neurontin® [package insert]. New York, NY: Parke-Davis; 2015.
36. Molgaard-Nielsen D, Hviid A. Newer-generation antiepileptic drugs and the risk of major birth defects. *JAMA*. 2011; 305:1996–2002.
37. Eroglu C, Allen NJ, Susman MW, et al. Gabapentin receptor alpha2delta-1 is a neuronal thrombospondin receptor responsible for excitatory CNS synaptogenesis. *Cell*. 2009; 139:380–392.
38. Picchietti DL, Hensley JG, Bainbridge JL, et al. Consensus clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease during pregnancy and lactation. *Sleep Med Rev*. 2015; 22:64–77.
39. Vimpat® [package insert]. Symrna, GA: UCB Pharma Inc; 2014.
40. Lamictal® [package insert]. Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline; 2010.



41. Dolk H, Wang H, Loane M, et al. Lamotrigine use in pregnancy and risk of orofacial cleft and other congenital anomalies. *Neurology*. 2016; 86:1716–1725.
42. Meador KJ, Penovich P. What is the risk of orofacial clefts from lamotrigine exposure during pregnancy? *Neurology*. 2008; 71:706–707.
43. Vajda FJ, Graham J, Roten A, Lander CM, O'Brien TJ, Eadie M. Teratogenicity of the newer antiepileptic drugs – the Australian experience. *J Clin Neurosci*. 2012; 19:57–59.
44. Keppra® [package insert]. Smyrna, GA: UCB Pharma Inc; 2009.
45. Tomson T, Palm R, Kallen K, et al. Pharmacokinetics of levetiracetam during pregnancy, delivery, in the neonatal period, and lactation. *Epilepsia*. 2007; 48:1111–1116.
46. Mawhinney E, Craig J, Morrow J, et al. Levetiracetam in pregnancy: results from the UK and Ireland epilepsy and pregnancy registers. *Neurology*. 2013; 80:400–405.
47. Ativan® [package insert]. Philadelphia, PA: Biovail Pharmaceuticals, Inc; 2007.
48. Bonnot O, Vollset SE, Godet PF, D'Amato T, Robert E. Maternal exposure to lorazepam and anal atresia in newborns: results from a hypothesis-generating study of benzodiazepines and malformations. *J Clin Psychopharmacol*. 2001; 21:456–458.
49. Celontin® [package insert]. New York, NY: Parke-Davis; 2013.
50. Oxtellar XR® [package insert]. Rockville, MD: Supernus Pharmaceuticals Inc; 2012.
51. Trileptal® [package insert]. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals; 2014.
52. Pienimäki P, Lampela E, Hakkola J, Arvela P, Raunio H, Vahakangas K. Pharmacokinetics of oxcarbazepine and carbamazepine in human placenta. *Epilepsia*. 1997; 38:309–316.
53. Fycompa® [package insert]. Teaneck, NJ: Eisai Inc; 2015.
54. Kallen B, Robert E, Mastroiacovo P, Martinez-Frias ML, Castilla EE, Cocchi G. Anticonvulsant drugs and malformations is there a drug specificity? *Eur J Epidemiol*. 1989; 5:31–36.
55. Anderson RC. Cardiac defects in children of mothers receiving anticonvulsant therapy during pregnancy. *J Pediatr*. 1976; 89:318–319.
56. Annegers JF, Hauser WA, Elveback LR, Anderson VE, Kurland LI. Congenital malformations and seizure disorders in the offspring of parents with epilepsy. *Int J Epidemiol*. 1978; 7:241–247.
57. Dilantin® [package insert]. New York, NY: Parke-Davis; 2016.
58. Cerebyx® [package insert]. New York, NY: Pfizer Labs; 2016.
- Bardy AH, Hiilesmaa VK, Teramo K, Granstrom ML. Teratogenic risks of antiepileptic drugs. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981; 283:1405–1406.
59. Lander CM, Smith MT, Chalk JB, et al. Bioavailability and pharmacokinetics of phenytoin during pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol*. 1984; 27:105–110.
60. Monson RR, Rosenberg L, Hartz SC, Shapiro S, Heinonen OP, Slone D. Diphenylhydantoin and selected congenital malformations. *N Engl J Med*. 1973; 289:1049–1052.
61. Lyrica® [package insert]. New York, NY: Parke-Davis; 2016.

62. Veiby G, Daltveit AK, Engelsen BA, Gilhus NE. Fetal growth restriction and birth defects with newer and older antiepileptic drugs during pregnancy. *J Neurol.* 2014; 261:579–588.
63. Mysoline® [package insert]. Aliso Viejo, CA: Valeant Pharmaceuticals; 2009.
64. Myhre SA, Williams R. Teratogenic effects associated with maternal primidone therapy. *J Pediatr.* 1981; 99:160–162.
65. Banzel® [package insert]. Woodcliff Lake, NJ: Eisai Inc; 2015.
66. Gabitril® [package insert]. North Wales, PA: Teva Pharmaceuticals; 2015.
67. Topamax® [package insert]. Titusville, NJ: Ortho Pharmaceutical Corporation; 2005.
68. Hernandez-Diaz S, Mittendorf R, Smith CR, et al. Association between topiramate and zonisamide use during pregnancy and low birth weight. *Obstet Gynecol.* 2014; 123:21–28.
69. Hunt S, Russell A, Smithson WH, et al. Topiramate in pregnancy: preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Neurology.* 2008; 71:272–276.
70. Depakene® [package insert]. North Chicago, IL: AbbVie Inc; 2016.
71. Christianson AL, Chesler N, Kromberg JG. Fetal valproate syndrome: clinical and neuro-developmental features in two sibling pairs. *Dev Med Child Neurol.* 1994; 36:361–369.
72. Aulthouse AL, Hitt DC. The teratogenic effects of valproic acid in human chondrogenesis in vitro. *Teratology.* 1994; 49:208–217.
73. Thurston JH, Hauhart RE. Vitamins to prevent neural-tube defects. *N Engl J Med.* 1993; 328:1641–1642.
74. Jager-Roman E, Deichl A, Jakob S, et al. Fetal growth, major malformations, and minor anomalies in infants born to women receiving valproic acid. *J Pediatr.* 1986; 108:997–1004.
75. Boussemart T, Bonneau D, Levard G, Berthier M, Oriot D. Omphalocele in a newborn baby exposed to sodium valproate in utero. *Eur J Pediatr.* 1995; 154:220–221.
76. Hubert A, Bonneau D, Couet D, Berthier M, Oriot D, Larregue M. Aplasia cutis congenita of the scalp in an infant exposed to valproic acid in utero. *Acta Paediatr.* 1994; 83:789–790.
77. Laegreid L, Kyllerman M, Hedner T, Hagberg B, Viggedahl G. Benzodiazepine amplification of valproate teratogenic effects in children of mothers with absence epilepsy. *Neuropediatrics.* 1993; 24:88–92.
78. Sabril® [package insert]. Deerfield, IL: Lundbeck Inc; 2015.
79. Sorri I, Herrgard E, Viinikainen K, Paakkonen A, Heinonen S, Kalviainen R. Ophthalmologic and neurologic findings in two children exposed to vigabatrin in utero. *Epilepsy Res.* 2005; 65:117–120.
80. Zonegran® [package insert]. Teaneck, NJ: Eisai Inc; 2006.
81. Kondo T, Kaneko S, Amano Y, Egawa I. Preliminary report on teratogenic effects of zonisamide in the offspring of treated women with epilepsy. *Epilepsia.* 1996; 37:1242–1244.
82. Schmidt D, Beck-Mannagetta G, Janz D, Koch S. The effect of pregnancy on the course of epilepsy: a prospective study. In: Janz D, Dam M, Richens A, eds. *Epilepsy, pregnancy, and the child.* New York: Raven Press, 1982:39-49.
83. Yerby MS, Friel PN, McCormick K, Koerner M, Van Allen M, Leavitt AM, et al. Pharmacokinetics of anticonvulsants in pregnancy: alterations in plasma protein binding. *Epilepsy Res* 1990; 5:223-8.

84. Pariente G, Leibson T, Shulman T, Adams-Webber T, Barzilay E, Nulman I. Pregnancy Outcomes Following in Utero Exposure to Lamotrigine: A Systematic Review and Meta-Analysis. *CNS Drugs*. 2017
85. Prakash C, Hatters-Friedman S, Moller-Olsen C, North A. Maternal and Fetal Outcomes After Lamotrigine Use in Pregnancy: A Retrospective Analysis from an Urban Maternal Mental Health Centre in New Zealand. *Psychopharmacol Bull*. 2016; 46:63-69.
- 86.. Chaudhry SA, Jong G, Koren G. The fetal safety of Levetiracetam: a systematic review. *Reprod Toxicol*. 2014 ; 46:40-5.
87. Longo B, Forinash AB, Murphy JA. Levetiracetam use in pregnancy. *Ann Pharmacother*. 2009;43:1692-5
- 88.. Sirsi D, Safdieh JE. The safety of levetiracetam. *Expert Opin Drug Saf*. 2007;6:241-50
89. Veroniki AA, Cogo E, Rios P, Straus SE, Finkelstein Y, Kealey R, Reynen E, Soobiah C, Thavorn K, Hutton B, Hemmelgarn BR, Yazdi F, D'Souza J, MacDonald H, Tricco AC. Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy: a systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes. *BMC Med*. 2017; 15:95.
90. Vajda FJ, Hitchcock A, Graham J, Solinas C, O'Brien TJ, Lander CM, Eadie MJ. Foetal malformations and seizure control: 52-months data of the Australian Pregnancy Registry. *Eur J Neurol*. 2006; 13:645-54
91. Meador K, Reynolds MW, Crean S, et al. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res* 2008; 81:1-13.
92. Meador KJ, Penovich P, Baker GA, et al. Antiepileptic drug use in women of childbearing age. *Epilepsy Behav* 2009; 15:339-43
93. Bromley RL, Mawer G, Clayton-Smith J, et al. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology* 2008; 71:1923-4.
94. Cummings C, Stewart M, Stevenson M, et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011; 96:643-7.
95. Thomas SV, Ajaykumar B, Sindhu K, et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy Behav* 2008; 13:229-36.
96. Orsberg L, Wide K. Long-term consequences after exposure to antiepileptic drugs in utero. *Ther Adv Drug Saf*. 2011; 2:227-34.
97. Deshmukh U, Adams J, Macklin EA, Dhillon R, McCarthy KD, Dworetzky B, Klein A, Holmes LB. Behavioral outcomes in children exposed prenatally to lamotrigine, valproate, or carbamazepine. *Neurotoxicol Teratol*. 2016; 54:5-14.