

USO DI ANTIEPILETTICI IN ALLATTAMENTO E RISCHI

a cura della Dott.ssa Caterina Russo

TAKE HOME MESSAGE

- L'allattamento al seno comporta numerosi benefici per il neonato e per la madre;
- Si dispone di limitate conoscenze sull'esposizione ai farmaci nei neonati allattati al seno di madri in trattamento con farmaci antiepilettici (AEDs);
- In questo studio prospettico di coorte vengono valutate le concentrazioni plasmatiche di AED nel neonato e nella madre;
- La concentrazione di lamotrigina nel sangue materno risulta correlata in maniera significativa alla concentrazione di farmaco nel neonato;
- Le concentrazioni di AED nel sangue dei neonati sono complessivamente più basse di quelle nel sangue materno.

INTRODUZIONE

L'*American Academy of Pediatrics* raccomanda l'allattamento al seno quale unica fonte alimentare nel neonato per i primi sei mesi di vita (1). E', stato osservato, infatti, che l'apporto di latte materno riduce nel bambino il rischio di insorgenza di importanti infezioni del tratto respiratorio inferiore, di dermatite atopica, di asma, di otite medio-acuta, di gastroenterite aspecifica, di obesità, di diabete mellito di tipo 1 e 2, di leucemia infantile, di sindrome da morte improvvisa infantile e di enterocolite necrotizzante (2). Inoltre, l'allattamento favorisce nel bambino anche possibili effetti cognitivi positivi (2, 3). Nella madre che allatta, invece, risulta ridotto il rischio di sviluppare il diabete mellito di tipo 2, il cancro al seno o all'ovaio e di andare incontro a forme di depressione *postpartum* (2-4). Tuttavia, prendendo in considerazione madri in terapia con farmaci antiepilettici (AEDs), si conosce poco sulla sicurezza dell'assunzione di tali farmaci durante l'allattamento. Lamotrigina e levetiracetam sono i farmaci maggiormente prescritti in donne affette da epilessia durante il periodo gestazionale o di allattamento (5). È importante notare che, gran parte dell'esposizione a AEDs della madre avviene durante la vita intrauterina del feto, poiché essi sono in grado di attraversare la barriera placentare (6), mentre il grado di esposizione del bambino a AEDs durante l'allattamento rimane incerto.

PRECEDENTI STUDI

Precedentemente, studi condotti in ratti neonati hanno evidenziato che molti AEDs possono provocare effetti avversi simili all'alcool a livello neuronale (7, 8). Al contrario, alcuni studi non hanno riportato alcun effetto avverso sullo sviluppo neurologico di neonati allattati da madri in terapia con AEDs, come dimostrato calcolando i valori del QI a 3 anni di età (9). Uno studio prospettico norvegese di coorte, condotto su bambini allattati da donne affette da epilessia e trattate con AEDs è giunto anche alle medesime conclusioni. È stato, infatti, osservato che l'allattamento da parte delle madri non altera in alcun modo la sfera neuropsicologica del bambino, valutata sino a 3 anni di età (10). Persino alcuni effetti cognitivi positivi sono stati riscontrati nel bambino all'età di 6 anni (11). Tre ampi studi riguardanti i farmaci lamotrigina, levetiracetam e fenobarbital hanno analizzato rispettivamente 12, 10 e 18 coppie di campioni di sangue madre-figlio (12-14), dimostrando che il rapporto latte/plasma riferito alla lamotrigina è altamente variabile (12), le concentrazioni plasmatiche di levetiracetam nei neonati allattati sono basse, nonostante l'ampia escrezione di tale farmaco attraverso il latte materno (13) e l'aumento della concentrazione di fenobarbital nel latte materno quando il farmaco è impiegato in politerapia (15). Altri studi, invece, hanno tentato di fornire un modello predittivo del rapporto latte/plasma (15), sostenendo, per altro, la necessità di valutare tale rapporto per differenti stadi di allattamento nei farmaci trasportati attivamente (16).

SCOPO DELLO STUDIO

Il primo obiettivo di questo studio è stato quello di misurare le concentrazioni plasmatiche di AEDs nella madre e nei figli allattati, fornendo informazioni oggettive sull'entità di esposizione di AEDs attraverso l'allattamento. Il secondo obiettivo è stato quello di identificare i fattori che potrebbero influenzare nel neonato l'esposizione a AEDs attraverso il latte materno.

DISEGNO DI STUDIO

Lo studio MONEAD (*The Maternal Outcomes and Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs*) è uno studio prospettico, osservazionale, multicentrico, condotto durante la gravidanza e nel periodo *postpartum* in pazienti affetti da epilessia. I dati sono stati raccolti da dicembre 2012 a ottobre 2016 e analizzati da maggio 2014 ad agosto 2019. In questo studio sono state arruolate donne in gravidanza tra i 14 e i 45 anni di età, in un periodo di gestazione inferiore alle 20 settimane e con QI superiore a 70 punti. Queste madri sono state seguite durante la gravidanza e per 9 mesi dopo il parto. I neonati sono stati seguiti fino a 6 anni di età. Il prelievo dei campioni di sangue è stato eseguito tra le 5 e le 20 settimane dopo la nascita. I dati sull'allattamento sono stati misurati in termini di volume di latte materno ingerito ogni giorno attraverso

biberon graduato e di durata di tutte le sessioni di allattamento al seno giornalieri. Da ciascuna madre è stato prelevato un campione di sangue intero, processato in plasma ed è stata determinata la concentrazione plasmatica di farmaco attraverso cromatografia liquida accoppiata a spettrometria di massa (Università di Minnesota, Minneapolis) (20). I campioni di sangue dei neonati, invece, sono stati raccolti come macchie di sangue essiccate su carta da filtro (*“free-flowing drop method”*). La concentrazione di questi campioni è stata aggiustata tenendo conto della *ratio* tra sangue intero e plasma determinata negli adulti (conversione in plasma equivalenti). Tali campioni sono stati poi processati e sono state misurate le concentrazioni di farmaco entro 1 settimana dal campionamento. Per ciascun AEDs sono stati presi in considerazione i seguenti limiti inferiori di quantificazione equivalenti al plasma (LLOQs).

Tabella 1. FARMACO ANTIEPILETTICO (AED)	LLOQ (µg/mL)
Lamotrigina	0.1
Levetiracetam	1.8
Carbamazepina	0.7
Carbamazepina-10,11-eossido	0.1
Topiramato	1.6
Acido valproico	13.1
Zonisamide	1.0
Oxcarbazepina	0.1

Per l'analisi descrittiva, le concentrazioni di AED nel neonato sono state espresse in percentuale come concentrazione di farmaco presente nel plasma materno:

$$([\text{concentrazione di AED nel neonato}] / [\text{concentrazione materna di AED}]) \times 100$$

- L'LLOQ di AEDs considerato in questo studio (tabella 1) è inferiore del 10-30% ai valori riportati negli intervalli terapeutici suggeriti per gli adulti.
- Per neonati con concentrazioni di AED inferiori alla LLOQ, è stata riportata la metà del limite inferiore come "concentrazione di AED nel neonato" (21).
- Le concentrazioni di AED nel neonato sono state normalizzate rispetto alle concentrazioni materne. Per questo motivo, è stato preso in considerazione il tempo trascorso tra il campionamento del plasma materno e quello neonatale (mediamente tra 0.38 e 0.9 ore per tutti i gli AED; alcune coppie madre-neonato sono state escluse per tempi superiori).
- Inoltre, è stata anche studiata la concentrazione plasmatica di farmaco nei neonati allattati da donne che non hanno assunto l'ultima dose di AED. Nelle donne in cui l'ultima dose di AED, invece, ha superato di 6 ore il tempo previsto dal loro regime di dosaggio, è stata considerata mancante l'ultima dose.

Per testare le differenze di concentrazione nei neonati esposti alla monoterapia piuttosto che alla politerapia delle madri, è stato utilizzato il *t* test. Una regressione lineare multipla ha messo in relazione le concentrazioni plasmatiche di AED ottenute nei neonati con diverse variabili, comprendenti: la concentrazione plasmatica di AED nella madre, l'allattamento al seno, l'età del neonato, il tempo che intercorre tra la dose assunta dalla madre e l'allattamento del neonato, il tempo che intercorre tra l'allattamento del neonato e il prelievo del campione di sangue dal neonato stesso, il tempo che intercorre tra la dose assunta dalla madre e il prelievo del campione di sangue dalla madre stessa, il tempo impiegato per la raccolta dei campioni di sangue provenienti dalla madre e dai neonati. Un valore di $P < 0.05$ è stato ritenuto significativo. Le donne sono state, poi, classificate in 3 categorie (bassa, media, alta) ottenute considerando 2 variabili riguardanti l'allattamento: il volume di latte fornito espresso in once e il tempo di allattamento al seno espresso in ore e valutato giornalmente a partire dal parto. Nell'ambito della categoria bassa si è tenuto conto di parametri quali 3 h di allattamento al seno e 9 once di latte materno, nella categoria media di tempi minori di 5 h di allattamento al seno e volumi minori di 24 once di latte materno, nella categoria alta di tempi superiori a 5 h di allattamento al seno e volumi superiori a 24 once di latte materno. Attraverso questa suddivisione è stato possibile indicare la quantità di latte materno complessiva trasmessa al neonato giornalmente.

RISULTATI

Nello studio sono state arruolate 351 donne in gravidanza affette da epilessia ed i loro 345 bambini. Dei 345 neonati (di cui 179 (51.9%) di genere femminile di età media intorno alle 13 settimane e all'interno del *range* di 5-20 settimane), 222 (64.3%) sono stati allattati al seno dopo il parto mentre in 146 (42.3%) è stata rilevata una concentrazione di farmaco dalle 5 alle 20 settimane dopo la nascita. Tenendo conto della politerapia, per alcuni neonati è stata individuata più di una concentrazione di farmaco. Pertanto, da 146 neonati sono stati ricavati 174 valori di concentrazione plasmatica. Per l'analisi sono state impiegate coppie neonato-madre provenienti da 135 madri (le cui caratteristiche sono riportate nella tabella 2) e dai loro 138 neonati (di cui 3 coppie di gemelli, due provenienti da madri in monoterapia con levetiracetam e la terza da madre in monoterapia con oxcarbazepina).

Tabella 2.	
CARATTERISTICHE DEMOGRAFICHE DELLE MADRI IN TERAPIA CON AED (monoterapia/politerapia)	
n. Campioni	135
Età media (<i>range</i>) in anni	32 (18-47)
Periodo <i>postpartum</i> in media (<i>range</i>) in settimane	13 (5-20)
Peso medio (<i>range</i>) in chilogrammi	71.0 (43.6-130.0)
Indice di massa corporea (BMI) medio (<i>range</i>)	26.6 (18.0-45.0)
Razza (n)	
• Bianca	118
• Africana/americana	5
• Asiatica	6
• Multirazziale	3
• Altro/non conosciuta	3
Etnia (n)	
• Ispanica	30
• Non-ispanica	105

Tra le 135 donne arruolate, 111 (82.2%) erano in monoterapia. Tra le donne in politerapia, 2 assumevano un farmaco induttore (la carbamazepina) e 1 un farmaco inibitore (valproato). Tuttavia, non sono state riportate differenze di concentrazione plasmatica nei neonati allattati al seno da madri in trattamento con politerapia piuttosto che monoterapia. Tra le 135 madri, 12 non hanno assunto l'ultima dose di farmaco. I neonati allattati al seno da queste madri hanno riportato concentrazioni plasmatiche di farmaco inferiori ai valori LLoQ, ad eccezione di 6 neonati, figli di madri che assumevano lamotrigina. Nella tabella 3 vengono indicate le concentrazioni di AED registrate nella madre e nei neonati. Le concentrazioni nei neonati allattati al seno sono risultate più basse rispetto alle concentrazioni di AED nelle loro madri.

Tabella 3.	Mediana (<i>range</i>)	
	CONCENTRAZIONI MATERNE, µg/µl	CONCENTRAZIONI NEL NEONATO, µg/µl
Carbamazepina	6.7 (4.6-9.6)	0.35
Carbamazepina epossido	1.3 (0.5-5.9)	0.05 (0.05-0.1)
Lamotrigina	6.2 (1.4-9.9)	1.6 (0.05-8.5)
Levetiracetam	24.0 (0.3-73.5)	0.9 (0.9-4.5)
Oxcarbazepina	17.8 (5.7-27.1)	0.05
Topiramato	(3.6-6.4)	0.8
Acido valproico	(30.0-41.9)	7.5
Zonisamide	14.6 (11.2-14.9)	6.5 (3.9-18.7)

Tra i 138 neonati, 68 (49.3%) hanno presentato concentrazioni di AEDs più basse dei LLoQ. Si tratta della maggior parte dei neonati allattati da madri in terapia con carbamazepina, oxcarbazepina, acido valproico, levetiracetam, zonisamide e topiramato. Al contrario, 62 (88.6%) dei 70 neonati allattati da madri in terapia con lamotrigina hanno presentato concentrazioni plasmatiche di farmaco superiori al valore limite LLoQ. Occorre, però, considerare che l'LLoQ per la lamotrigina è un valore limite più basso rispetto a quello degli altri AEDs, quindi facilmente superabile. Per quanto riguarda le concentrazioni di levetiracetam nei neonati, solo 18 su 63 campioni (tabella 4) hanno superato in concentrazione l'LLoQ. Per i farmaci oxcarbazepina,

carbamazepina, topiramato, acido valproico e zonisamide il numero dei neonati reclutati nello studio (tabella 4) è stato relativamente piccolo, tuttavia superiore ai campioni disponibili in precedenti studi (22-24).

Tabella 4. AED	NUMERO DI NEONATI	
	CON CAMPIONE DI SANGUE	CON CONCENTRAZIONE SANGUIGNA SUPERIORE ALL'LLOQ
Carbamazepina	11	0
Carbamazepina epossido	11	1
Lamotrigina	73	63
Levetiracetam	63	18
Oxcarbazepina	7	0
Topiramato	2	0
Acido valproico	2	0
Zonisamide	5	2

Le concentrazioni di AEDs nei neonati sono state espresse come concentrazione percentuale di AEDs nel sangue materno (tabella 5). In accordo con quanto osservato in precedenti studi (22-25), le concentrazioni plasmatiche di alcuni AEDs (oxcarbazepina, carbamazepina, topiramato, zonisamide) nei neonati sono risultate più basse (tabella 5) rispetto a quelle materne. Più in generale, la concentrazione plasmatica di tutti gli AEDs nel neonato, espressa come mediana percentuale, è variata dallo 0.3% al 44.2% rispetto alla concentrazione materna.

Tabella 5. FARMACO AED	CONCENTRAZIONI PLASMATICHE NEL NEONATO RISPETTO ALLA MADRE (mediana %)
Oxcarbazepina	0.3% (range 0.2%-0.9%)
Levetiracetam	5.3% (range 2.1%-20.4%)
Carbamazepina epossido	5.4% (range 0.9%-9.6%)
Carbamazepina	5.7% (range 3.7%-8.4%)
Topiramato	17.2% (range 12.4%-22.0%)
Acido valproico	21.4% (range 17.9%-24.9%)
Lamotrigina	28.9% (range 0.6%-90.3%)
Zonisamide	44.2 % (range 35.2%-125.3%)

I campioni di sangue relativi ai farmaci lamotrigina e levetiracetam nei neonati sono stati impiegati per studiare eventuali variabili, condizionanti le concentrazioni di AEDs nei lattanti. Quindi, nei modelli di regressione lineare multipla sono stati raccolti i dati provenienti da 52 coppie (neonato-madre) comprendenti madri in terapia con lamotrigina e 16 coppie comprendenti madri in terapia con levetiracetam. Nel modello della lamotrigina è stato osservato che le concentrazioni di lamotrigina nella madre sono correlate in maniera significativa ($P < 0.01$) alle concentrazioni plasmatiche di lamotrigina nei neonati (coefficiente di correlazione di Pearson pari a 0.58). Le concentrazioni mediane di lamotrigina nei neonati (28.9%, tabella 5) sono in accordo con i dati riportati precedentemente in letteratura (12, 26). Al contrario, nessuna delle variabili esaminate ha influito in maniera significativa nella determinazione della concentrazione plasmatica di

levetiracetam nei neonati. Una maggiore variabilità nelle concentrazioni di lamotrigina rispetto al levetiracetam potrebbe derivare da una differenza di eliminazione dei due farmaci. La lamotrigina viene metabolizzata nel suo N-glucuronide dagli enzimi uridina 5'-difosfoglucuronosiltransferasi. L'espressione di questi enzimi raggiunge i livelli presenti negli adulti intorno ai 2 anni di età (27) e da ciò potrebbe derivare una differente concentrazione di lamotrigina nei neonati. Una bassa concentrazione del levetiracetam nei neonati rispetto alle madri (*range* 2.1%-20.4%) è in linea con gli studi precedenti (13, 28). Nonostante sia stata dimostrata un'ampia ripartizione del levetiracetam nel latte materno (13, 28), le concentrazioni plasmatiche di levetiracetam nei neonati risultano più basse rispetto a quelle della lamotrigina. Questo potrebbe derivare dal fatto che il levetiracetam, non essendo particolarmente metabolizzato a livello epatico, viene escreto più rapidamente e in misura maggiore nei neonati (*maggiore clearance* renale nei neonati rispetto agli adulti) dove la dimensione dei reni per massa corporea è relativamente superiore rispetto agli adulti (18, 29). Variazioni nelle concentrazioni di levetiracetam nei neonati potrebbero anche derivare dalla breve emivita del farmaco. Studi precedenti al parto hanno dimostrato che le concentrazioni plasmatiche di AEDs nel cordone ombelicale sono quasi uguali alle concentrazioni materne, suggerendo un esteso passaggio placentare di questi farmaci al feto (6, 30). Pertanto, il grado di esposizione all'AED attraverso il latte materno sembrerebbe sostanzialmente più basso dell'esposizione fetale durante la gravidanza.

CONCLUSIONI

Questo studio fornisce informazioni sull'esposizione a AEDs nel maggior numero finora possibile di neonati allattati al seno da madri affette da epilessia. I risultati ottenuti indicano bassi livelli di esposizione. Le concentrazioni plasmatiche di AEDs nei neonati sono sostanzialmente inferiori alle concentrazioni rilevate nel sangue delle madri. Al fine di determinare eventuali effetti a lungo termine, i bambini verranno monitorati fino all'età di 6 anni. Pertanto, riconosciuti i benefici dell'allattamento al seno e l'assenza di effetti avversi da parte di AEDs sullo sviluppo neurologico dei lattanti, questi dati supportano la sicurezza dell'allattamento da parte di madri con epilessia, in terapia con AEDs.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*. 2012; 129(3):e827-e841. doi:10.1542/peds.2011-3552.
- 2 Binns C, Lee M, Low WY. The long-term public health benefits of breastfeeding. *Asia Pac J Public Health*. 2016;28(1):7-14. doi:10.1177/1010539515624964.
- 3 Strøm M, Mortensen EL, Kesmodel US, Halldorsson T, Olsen J, Olsen SF. Is breast feeding associated with offspring IQ at age 5? findings from prospective cohort: Lifestyle During Pregnancy study. *BMJ Open*. 2019;9(5):e023134. doi:10.1136/bmjopen-2018-023134.
- 4 Del Ciampo LA, Del Ciampo IRL. Breastfeeding and the benefits of lactation for women's health. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2018;40(6):354-359. doi:10.1055/s-0038-1657766.
- 5 Meador KJ, Pennell PB, May RC, et al; MONEAD Investigator Group. Changes in antiepileptic drug-prescribing patterns in pregnant women with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2018;84:10-14. doi:10.1016/j.yebeh.2018.04.009.
- 6 Bank AM, Stowe ZN, Newport DJ, Ritchie JC, Pennell PB. Placental passage of antiepileptic drugs at delivery and neonatal outcomes. *Epilepsia*. 2017; 58(5):e82-e86. doi:10.1111/epi.13733.
- 7 Stefovská VG, Uckermann O, Czuczwar M, et al. Sedative and anticonvulsant drugs suppress postnatal neurogenesis. *Ann Neurol*. 2008;64(4): 434-445. doi:10.1002/ana.21463.
- 8 Bittigau P, Sifringer M, Ikonomidou C. Antiepileptic drugs and apoptosis in the developing brain. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;993:103-114. doi:10.1111/j.1749-6632.2003.tb07517.x.
- 9 Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al; NEAD Study Group. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med*. 2009;360(16):1597-1605. doi:10.1056/NEJMoa0803531.
- 10 Veiby G, Engelsen BA, Gilhus NE. Early child development and exposure to antiepileptic drugs prenatally and through breastfeeding: a prospective cohort study on children of women with epilepsy. *JAMA Neurol*. 2013;70(11):1367-1374. doi:10.1001/jamaneurol.2013.4290.
- 11 Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al; Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs (NEAD) Study Group. Breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs: cognitive outcomes at age 6 years. *JAMA Pediatr*. 2014;168 (8):729-736. doi:10.1001/jamapediatrics.2014.118.
- 12 Newport DJ, Pennell PB, Calamaras MR, et al. Lamotrigine in breast milk and nursing infants: determination of exposure. *Pediatrics*. 2008;122(1): e223-e231. doi:10.1542/peds.2007-3812.
- 13 Tomson T, Palm R, Källén K, et al. Pharmacokinetics of levetiracetam during pregnancy, delivery, in the neonatal period, and lactation. *Epilepsia*. 2007;48(6):1111-1116. doi:10.1111/j.1528-1167.2007.01032.x.
- 14 Gomita Y, Furuno K, Araki Y, Yamatogi Y, Ohtahara S. Phenobarbital in sera of epileptic mothers and their infants. *Am J Ther*. 1995;2(12): 968-971. doi:10.1097/00045391-199512000-00011.
- 15 Larsen LA, Ito S, Koren G. Prediction of milk/plasma concentration ratio of drugs. *Ann Pharmacother*. 2003;37(9):1299-1306. doi:10.1345/aph.1C379.
- 16 Ling B, Alcorn J. Lactation stage influences drug milk-to-serum values and neonatal exposure risk. *Int J Toxicol*. 2010;29(4):411-417. doi:10.1177/1091581810367949.
- 17 Voinescu PE, Park S, Chen LQ, et al. Antiepileptic drug clearances during pregnancy and clinical implications for women with epilepsy. *Neurology*. 2018;91(13):e1228-e1236. doi:10.1212/WNL.0000000000006240.

- 18 Lu H, Rosenbaum S. Developmental pharmacokinetics in pediatric populations. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2014;19(4):262-276.
- 19 Anderson PO, Sauberan JB. Modeling drug passage into human milk. *Clin Pharmacol Ther.* 2016;100(1):42-52. doi:10.1002/cpt.377.
- 20 Subramanian M, Birnbaum AK, Rimmel RP. High-speed simultaneous determination of nine antiepileptic drugs using liquid chromatography-mass spectrometry. *Ther Drug Monit.* 2008;30(3):347-356. doi:10.1097/FTD.0b013e3181678ecb.
- 21 Keizer RJ, Jansen RS, Rosing H, et al. Incorporation of concentration data below the limit of quantification in population pharmacokinetic analyses. *Pharmacol Res Perspect.* 2015;3(2):e00131. doi:10.1002/prp2.131.
- 22 Kuhn W, Jäger-Roman E, Rating D, et al. Carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide during pregnancy and postnatal period in epileptic mother and their nursed infants: pharmacokinetics and clinical effects. *Pediatr Pharmacol (New York).* 1983;3(3-4):199-208.
- 23 Froscher W, Jürges U. Topiramate used during breast feeding. *Aktuelle Neurol.* 2006;33:215-217.
- 24 Ando H, Matsubara S, Oi A, Usui R, Suzuki M, Fujimura A. Two nursing mothers treated with zonisamide: should breast-feeding be avoided? *J Obstet Gynaecol Res.* 2014;40(1):275-278. doi:10.1111/jog.12143.
- 25 Antonucci R, Cuzzolin L, Manconi A, Cherchi C, Oggiano AM, Locci C. Maternal carbamazepine therapy and unusual adverse effects in a breastfed infant. *Breastfeed Med.* 2018;13(2):155-157. doi:10.1089/bfm.2017.0235.
- 26 Fotopoulou C, Kretz R, Bauer S, et al. Prospectively assessed changes in lamotrigine-concentration in women with epilepsy during pregnancy, lactation and the neonatal period. *Epilepsy Res.* 2009;85(1):60-64. doi:10.1016/j.eplepsyres.2009.02.011.
- 27 Miyagi SJ, Collier AC. Pediatric development of glucuronidation: the ontogeny of hepatic UGT1A4. *Drug Metab Dispos.* 2007;35(9):1587-1592. doi:10.1124/dmd.107.015214.
- 28 Johannessen SI, Helde G, Brodtkorb E. Levetiracetam concentrations in serum and in breast milk at birth and during lactation. *Epilepsia.* 2005;46(5):775-777. doi:10.1111/j.1528-1167.2005.54804.x.
- 29 Fernandez E, Perez R, Hernandez A, Tejada P, Arteta M, Ramos JT. Factors and mechanisms for pharmacokinetic differences between pediatric population and adults. *Pharmaceutics.* 2011;3(1):53-72. doi:10.3390/pharmaceutics3010053.
- 30 Hovinga CA, Pennell PB. Antiepileptic drug therapy in pregnancy II: fetal and neonatal exposure. *Int Rev Neurobiol.* 2008;83:241-258. doi:10.1016/S0074-7742(08)00014-7.