

ІНФОРМАЦІЯ ПРО РИЗИКИ ЗАСТОСУВАННЯ ВАЛЬПРОАТУ У ДІВЧАТ (БУДЬ-ЯКОГО ВІКУ) ТА ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ



ТОВ «ГЛЕДФАРМ ЛТД», УКРАЇНА

Червень 2022

ПРОГРАМА ЗАПОБІГАННЯ ВАГІТНОСТІ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ВАЛЬПРОАТУ

Уважно прочитайте всі навчальні матеріали цього Посібника, який є частиною заходів із мінімізації ризиків *Програми запобігання вагітності при застосуванні вальпроату для лікування епілепсії*, перш ніж призначати лікарський засіб **ВІНТЕЛ**[®] дівчатам (будь-якого віку) та жінкам репродуктивного віку.

*Програма запобігання вагітності при застосуванні вальпроату спрямована на запобігання застосуванню лікарського засобу **ВІНТЕЛ**[®] під час вагітності.*

Посібник містить рекомендації щодо переходу з терапії вальпроатом на альтернативний метод лікування при настанні вагітності.

МЕТА

Посібник для медичних працівників містить актуальну інформацію про ризики виникнення **серйозних вроджених вад розвитку та порушень нервово-психічного розвитку** у дітей, які зазнали внутрішньоутробного впливу вальпроату. Крім того, у ньому наведено заходи, що застосовуються з метою формування належного розуміння цих ризиків та їхньої мінімізації.

Характер ризиків для дітей, які зазнають внутрішньоутробного впливу вальпроату, не залежить від виду епілепсії, що стала показанням для його застосування. Тому заходи з мінімізації ризиків, що описані в *Посібнику для медичних працівників*, стосуються всіх видів епілепсії.

До медичних працівників, для яких підготовлено цей навчальний матеріал, належать лікарі-спеціалісти, які займаються лікуванням епілепсії (неврологи, психіатри); лікарі загальної практики (сімейні лікарі); акушери-гінекологи та фармацевти.

До навчальних матеріалів *Програми запобігання вагітності при застосуванні вальпроату* дівчатам (будь-якого віку) та жінкам репродуктивного віку, належать:

- ✓ *Посібник для пацієнтки*
- ✓ *Щорічна форма інформування про ризики*
- ✓ *Картка пацієнтки*
- ✓ *Посібник для медичних працівників*

Використовуйте *Посібник для медичних працівників* разом із *Посібником для пацієнтки*.

ЗМІСТ

№	Назва розділу	Сторінка
	МЕТА	2
1.	УМОВИ ПРИЗНАЧЕННЯ ВАЛЬПРОАТУ: ПРОГРАМА ЗАПОБІГАННЯ ВАГІТНОСТІ.	4
1.1.	Дії лікаря загальної практики (сімейного лікаря).	4
1.2.	Дії лікаря-спеціаліста.	5
1.3.	Контрацепція.	6
1.4.	Категорія пацієнок, на яку розповсюджується Програма запобігання вагітності.	6
1.5.	Важлива інформація.	7
2.	ЛІКУВАННЯ ДІВЧАТ (БУДЬ-ЯКОГО ВІКУ) ТА ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ ВАЛЬПРОАТОМ – ДІЇ МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ.	8
2.1.	Дії лікаря загальної практики (сімейного лікаря).	8
2.2.	Дії лікаря-спеціаліста.	8
2.3.	Дії фармацевта.	10
2.4.	Дії акушера-гінеколога.	10
3.	ПЕРЕХІД НА АЛЬТЕРНАТИВНІ МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ АБО ПРИПИНЕННЯ ПРИЙОМУ ВАЛЬПРОАТУ.	11
4.	ІНФОРМАЦІЯ ПРО ВРОДЖЕНІ ВАДИ РОЗВИТКУ ТА ПОРУШЕННЯ РОЗВИТКУ.	13
4.1.	Вроджені вади розвитку.	13
4.2.	Порушення розвитку.	13
5.	СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.	15

1. УМОВИ ПРИЗНАЧЕННЯ ВАЛЬПРОАТУ: ПРОГРАМА ЗАПОБІГАННЯ ВАГІТНОСТІ

Вальпроат – це ефективний засіб для лікування епілепсії.

У дівчат (будь-якого віку) та жінок репродуктивного віку терапію вальпроатом потрібно розпочинати та проводити під наглядом лікаря-спеціаліста, який має досвід діагностики та лікування епілепсії (далі – лікар-спеціаліст).

Вальпроат можна застосовувати для лікування дівчат (будь-якого віку) та жінок репродуктивного віку тільки у разі відсутності ефективності або непереносимості інших методів терапії.

Жінка репродуктивного віку – це жінка, яка може завагітніти у період від менархе до менопаузи.

Терапію вальпроатом можна розпочинати тільки за умови виконання *Програми запобігання вагітності*.

Протягом усього періоду застосування вальпроату необхідно дотримуватися *Програми запобігання вагітності*, зокрема у разі переходу на альтернативний метод терапії.

1.1. ДІЇ ЛІКАРЯ ЗАГАЛЬНОЇ ПРАКТИКИ (СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ)

- ✓ Впевнитися щодо постійного використання пацієнткою з репродуктивним потенціалом вискоєфективних методів контрацепції (розглянути необхідність тестування на вагітність, якщо метод недостатньо ефективний).
- ✓ Перевірити наявність у пацієнтки актуальної *Щорічної форми інформування про ризики*, підписаної нею та лікарем-спеціалістом.
- ✓ Переконаватися, що пацієнтка, яка застосовує вальпроат, проходить щорічний медичний огляд у лікаря-спеціаліста.
- ✓ Терміново (протягом декількох днів) направити пацієнтку до лікаря-спеціаліста, у разі настання у неї незапланованої вагітності або якщо вона планує завагітніти найближчим часом.

1.2. ДІЇ ЛІКАРЯ-СПЕЦІАЛІСТА

- ✓ Обговорити ризики застосування вальпроату під час вагітності з пацієнткою репродуктивного віку, яка буде отримувати лікарський засіб **ВІНТЕЛ[®]**, або особою, що несе відповідальність за неї*

- Примітка*.
- ✓ один із батьків/законний опікун;
 - ✓ особа, яка може дати згоду від імені неповнолітньої пацієнтки;
 - ✓ особа, яка може дати згоду від імені не здатної прийняти обґрунтоване рішення пацієнтки;
 - ✓ особа, яка може визнати, що лікування відповідає інтересам пацієнтки.

- ✓ Виключити вагітність у пацієнтки з репродуктивним потенціалом (за допомогою сироваткового тесту на вагітність) раніше, ніж їй буде призначений вальпроат.

- ✓ Рекомендувати пацієнтці з репродуктивним потенціалом вискоєфективні методи контрацепції перед наданням їй першого рецепта на придбання лікарського засобу **ВІНТЕЛ[®]**.

- ✓ Заповнити разом із пацієнткою або особою, яка несе відповідальність за неї, *Щорічну форму інформування про ризики*.

- ✓ Терміново (протягом декількох днів) провести огляд пацієнтки у разі настання у неї незапланованої вагітності або, якщо вона планує завагітніти найближчим часом.

- ✓ Надати пацієнтці або особі, яка несе відповідальність за неї, копію *Посібника для пацієнтки*.

У кожному разі необхідно оцінювати індивідуальні обставини, залучаючи пацієнтку до їх обговорення. Треба обговорити з нею всі можливі варіанти лікування, їх ризики та заходи по їх мінімізації.

1.3. КОНТРАЦЕПЦІЯ

Необхідно використовувати принаймні один вискоєфективний метод контрацепції (бажано незалежну від користувача форму, наприклад внутрішньоматкову спіраль або імплантат) або два взаємодоповнюючі методи контрацепції, зокрема бар'єрний метод.

У кожному конкретному випадку потрібно оцінювати індивідуальні обставини. При виборі методу контрацепції потрібно долучати пацієнтку до обговорення, щоб гарантувати її розуміння та дотримання обраних заходів. Навіть якщо у пацієнтки аменорея, рекомендувати їй суворо дотримуватися всіх порад щодо вискоєфективної контрацепції.

Високоєфективною контрацепцією вважаються такі методи як: зворотні контрацептиви тривалої дії, мідь-вмісна внутрішньоматкова спіраль, внутрішньоматкова система з левоноргестрелом, імплантат з прогестагеном, стерилізація. При звичайному використанні кожен з цих методів має 1% невдач (настання вагітності).

Парентеральне застосування прогестагену характеризується дещо вищою частотою невдач (близько 6%). Причиною цього явища може бути несвоєчасне проведення повторних ін'єкцій.

Залежні від користувача методи контрацепції, такі як презерватив, ковпачок, діафрагма, комбіновані оральні контрацептиви або протизаплідні лікарські засоби, що містять лише прогестаген, а також метод контролю фертильності, не вважаються високоєфективними, оскільки при їх звичайному використанні можуть виникати помилки, що призводять до незапланованої вагітності.

Застосування моно- чи комбінованих оральних контрацептивів характеризується частотою невдач при звичайному застосуванні близько 9%. Їх необхідно застосовувати разом із бар'єрним методом контрацепції та періодично проводити тест на вагітність.

Тест може не виявити вагітність, яка настала протягом 3 тижнів після незахищеного сексу. Тому жінкам потрібно зробити повторний тест на вагітність через 3 тижні після початку застосування нового методу контрацепції, якщо на початку існував ризик вагітності (навіть якщо перший тест виявився негативним).

Для пацієнтки, яка не здатна ухвалювати обґрунтовані рішення, потрібно надати інформацію та поради щодо високоєфективних методів контрацепції, а також щодо ризиків використання вальпроату під час вагітності особі, яка несе відповідальність за неї, та переконатися, що вона чітко зрозуміла їхній зміст.

1.4. КАТЕГОРІЯ ПАЦІЄНТОК, НА ЯКУ РОЗПОВСЮДЖУЄТЬСЯ ПРОГРАМА ЗАПОБІГАННЯ ВАГІТНОСТІ?

Усі пацієнтки репродуктивного віку (від менархе до менопаузи), які застосовують вальпроат, незалежно від виду епілепсії, залучаються до *Програми запобігання вагітності*. Винятком є наявність переконливих обставин, що вказують на постійну (наприклад, стан після менопаузи/гістеректомії) або тимчасову (наприклад, період життя до настання менархе) відсутність ризику вагітності.

Причини, через які *Програма запобігання вагітності* при застосуванні вальпроату пацієнтці не застосовується, повинні бути зазначені у *Щорічній формі інформування про ризики*. Цю форму підписує пацієнтка або особа, яка несе відповідальність за неї, та лікар-спеціаліст.

Якщо ситуація щодо відсутності ризику завагітніти може змінитися, пацієнтці рекомендують проходити заплановані щорічні огляди у лікаря-спеціаліста. Крім того, її та/або особу, яка несе відповідальність за неї, попереджають про необхідність інформувати лікаря-спеціаліста щодо виникнення ризику завагітніти (наприклад, настання менархе).

Пацієнтці, у якої менархе ще не настало, *Програма запобігання вагітності НЕ застосовується*, але вона та особа, яка несе відповідальність за неї, повинні бути поінформовані заздалегідь про ризики застосування вальпроату під час вагітності. Їм надається копія *Посібника для пацієнтки* та даються вказівки щодо необхідності відразу поставити до відома лікаря-спеціаліста щодо появи менархе у пацієнтки з метою перегляду її лікування.

1.5. ВАЖЛИВА ІНФОРМАЦІЯ

Призначення вальпроату пацієнтці репродуктивного віку без виконання умов *Програми запобігання вагітності* протипоказано і не відповідає інструкції для медичного застосування лікарського засобу ВІНТЕЛ[®]. Застосування вальпроату під час вагітності для лікування епілепсії (у разі відсутності відповідного альтернативного лікування) протипоказано. Це також стосується випадків, коли лікування ґрунтується на усвідомленому виборі пацієнтки.

У випадку не дозволеного лікарем-спеціалістом застосування вальпроату під час вагітності необхідним є попередження пацієнтки про ризики такої терапії та внесення всіх необхідних даних в її амбулаторну картку чи історію хвороби, а також у *Щорічну форму інформування про ризики*.

Потрібно ознайомитися з актуальною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу ВІНТЕЛ[®], розміщеною на сайті Державного реєстру лікарських засобів України за посиланням: www.drlz.com.ua, оскільки вона містить найновішу інформацію про вальпроат.

2. ЛІКУВАННЯ ДІВЧАТ (БУДЬ-ЯКОГО ВІКУ) ТА ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ ВАЛЬПРОАТОМ – ДІЇ ЛІКАРЯ

Лікарський засіб **ВІНТЕЛ[®]** (вальпроат) протипоказаний пацієнткам репродуктивного віку у разі невиконання вимог *Програми запобігання вагітності*.

2.1. ДІЇ ЛІКАРЯ ЗАГАЛЬНОЇ ПРАКТИКИ (СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ)

✓ Направити пацієнтку з репродуктивним потенціалом (далі – пацієнтку), яка потребує лікування епілепсії, до лікаря-спеціаліста для уточнення діагнозу та початку лікування (за необхідності).

✓ Переконаватися в тому, що пацієнтка, яка застосовує призначений їй вальпроат, дотримується вимог *Програми запобігання вагітності*, а саме:

- має копію *Посібника для пацієнтки*;
- має копію *Щорічної форми інформування про ризики*;
- користується засобами контрацепції та розуміє необхідність їх безперервного застосування протягом всього лікування;
- робить (у випадку необхідності) тест на вагітність;
- знає про необхідність негайного (протягом декількох днів) візиту до лікаря-спеціаліста у випадку настання вагітності.

✓ Нагадувати пацієнтці, яка застосовує вальпроат, про необхідність проходити щорічний огляд у лікаря-спеціаліста.

✓ Порадити *пацієнтці, яка планує вагітність*, не припиняти контрацепцію та терапію вальпроатом, доки вона не проконсультується із лікарем-спеціалістом.

✓ Порадити *пацієнтці, у якої настала незапланована вагітність*, не припиняти терапію вальпроатом, доки вона негайно (протягом декількох днів) не проконсультується з лікарем-спеціалістом.

2.2. ДІЇ ЛІКАРЯ-СПЕЦІАЛІСТА

✓ Починати терапію вальпроатом у пацієнтки з репродуктивним потенціалом (далі – пацієнтки) лише у тому випадку, якщо інші методи лікування є неефективними або не переносяться нею, та за умови негативного результату тесту на вагітність.

✓ Обговорити з пацієнткою або особою, яка несе відповідальність за неї, необхідність дотримання умов *Програми запобігання вагітності* при застосуванні вальпроату.

- ✓ Переконатися, що пацієнтка, яка отримує терапію вальпроатом, поінформована про необхідність щорічного огляду в лікаря-спеціаліста.
- ✓ Переконатися, що пацієнтка, яка продовжує терапію вальпроатом, робить це лише тому, що інші методи лікування для неї є неефективними або не переносяться нею, та за умови негативного результату тесту на вагітність. Обговорити необхідність дотримання умов *Програми запобігання вагітності*.
- ✓ Переконатися, що пацієнтка розуміє ризики для майбутньої дитини у разі застосування нею вальпроату під час вагітності. Надати їй *Посібник для пацієнтки*.
- ✓ Переконатися, що пацієнтка розуміє необхідність контрацепції та проводити тест на вагітність під час терапії вальпроатом.
- ✓ Заповнити, підписати та надати копію *Щорічної форми інформування про ризики* пацієнтці або особі, яка несе відповідальність за неї (на початку лікування та кожен наступний рік).
- ✓ Направити пацієнтку на консультацію щодо методів контрацепції до акушера-гінеколога (у разі необхідності).

Щодо пацієнтки, яка планує вагітність:

- ✓ Переконатися, що вона розуміє ризики застосування вальпроату під час вагітності.
- ✓ Замінити терапію вальпроатом на альтернативний метод лікування.
- ✓ Переконатися, що умови *Програми запобігання вагітності*, включно з продовженням контрацепції, будуть виконуватися пацієнткою до повного завершення процесу її переведення на альтернативний метод лікування.
- ✓ Направити пацієнтку на консультацію до фахівця відповідного профілю щодо можливих ризиків застосування вальпроату під час вагітності для майбутньої дитини у випадку неможливості перейти на альтернативний метод лікування.

Щодо пацієнтки, у якої настала незапланована вагітність:

- ✓ Замінити терапію вальпроатом на альтернативний метод лікування.
- ✓ У випадку неможливості перейти на альтернативний метод лікування направити пацієнтку з епілепсією, яка продовжуватиме терапію вальпроатом, до фахівця відповідного профілю для моніторингу перебігу її вагітності.

2.3. ДІЇ ФАРМАЦЕВТА

- ✓ Надавати пацієнтці *Картку пацієнтки* та *Посібник пацієнтки* щоразу під час відпуску лікарського засобу **ВІНТЕЛ[®]**.
- ✓ Впевнитися, що пацієнтка розуміє ризики застосування вальпроату під час вагітності.
- ✓ Впевнитися, що пацієнтка розуміє необхідність застосовувати ефективну контрацепцію під час терапії вальпроатом.
- ✓ Нагадати пацієнтці про необхідність щорічного візиту до лікаря-спеціаліста.
- ✓ Відпускати лікарський засіб **ВІНТЕЛ[®]** в оригінальній упаковці.
- ✓ Порадити пацієнтці не припиняти прийом вальпроату та негайно звернутися до лікаря-спеціаліста у разі планування чи настання вагітності.

2.4. ДІЇ АКУШЕРА-ГІНЕКОЛОГА

- ✓ Надати консультацію щодо методів контрацепції та планування вагітності.
- ✓ Надати інформацію про ризики застосування вальпроату під час вагітності.
- ✓ Направити пацієнтку та її партнера до фахівця з вад розвитку для надання консультації щодо її вагітності, під час якої вона зазнала впливу вальпроату.

3. ПЕРЕХІД НА АЛЬТЕРНАТИВНІ МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ АБО ПРИПИНЕННЯ ПРИЙОМУ ВАЛЬПРОАТУ

Лікарський засіб ВІНТЕЛ[®] (вальпроат) протипоказаний при вагітності, окрім випадків, при яких немає відповідного альтернативного лікування.

Лікарський засіб ВІНТЕЛ[®] протипоказаний пацієнткам репродуктивного віку в разі невиконання вимог *Програми запобігання вагітності* (див. розділ 1 Посібника).

Якщо жінка планує завагітніти, лікар-спеціаліст повинен повторно оцінити терапію вальпроатом і розглянути альтернативні варіанти лікування. Потрібно докласти всіх зусиль, щоб перейти на відповідне альтернативне лікування до зачаття і до припинення контрацепції.

Умови *Програми запобігання вагітності* продовжують застосовуватися, доки не завершиться переведення з вальпроату на інший препарат. Якщо жінка завагітніла під час застосування вальпроату, їй потрібно негайно звернутися до лікаря-спеціаліста для розгляду альтернативних варіантів лікування.

Загальні рекомендації

Випущені оперативною робочою групою Комісії європейських справ Міжнародної ліги боротьби з епілепсією (CEA-ILAE) та Європейської академії неврології (EAN):

«Припинення прийому лікарського засобу зазвичай здійснюється поступово протягом декількох тижнів або місяців, що дає змогу визначити мінімальну необхідну дозу, за якої відбувається рецидив судом протягом періоду припинення терапії».

«Заміна вальпроату на альтернативні методи лікування загалом відбувається протягом принаймні 2–3 місяців. Як правило, спочатку поступово вводять новий препарат, додаючи до вальпроату. Для досягнення потенційно ефективної дози нової терапії необхідно майже 6 тижнів, після чого можна спробувати поступово відмінити вальпроат».

Якщо, незважаючи на відомі ризики застосування вальпроату під час вагітності та після ретельного розгляду альтернативних методів лікування, у виняткових випадках вагітна жінка (або жінка, яка планує вагітність) має отримувати вальпроат для контролю епілепсії, то:

- не існує граничної дози, при застосуванні якої ризик відсутній, проте ризик вроджених вад і порушень розвитку збільшується при застосуванні вищих доз;



- треба використовувати найнижчу ефективну дозу та розділити добову дозу вальпроату на декілька невеликих доз, які застосовувати протягом доби;
- треба використовувати лікарські форми з тривалим вивільненням порівняно з іншими лікарськими формами, щоб уникнути високих пікових концентрацій у плазмі;
- усіх пацієток, які під час вагітності отримували терапію вальпроатом, та їхніх партнерів потрібно направляти до фахівця з вад розвитку, що має досвід у пренатальній медицині.

4. ІНФОРМАЦІЯ ПРО ВРОДЖЕНІ ВАДИ РОЗВИТКУ ТА ПОРУШЕННЯ РОЗВИТКУ

Вальпроат містить вальпроеву кислоту, діючу речовину з відомим тератогенним ефектом, що може призвести до вроджених вад розвитку.

4.1. ВРОДЖЕНІ ВАДИ РОЗВИТКУ.

Дані, отримані з мета-аналізів (включно з реєстрами та когортними дослідженнями), показали, що 10,73% (95% довірчий інтервал: 8,16–13,29%) дітей, народжених жінками з епілепсією, які під час внутрішньоутробного періоду піддавались впливу вальпроату в монотерапії, страждають на вроджені вади розвитку. У цій популяції ризик серйозних вад розвитку є більшим, аніж для загальної популяції, де такий ризик становить приблизно 2–3%². Доступні дані свідчать про те, що ризик залежить від дози.

Найбільший ризик спостерігається при застосуванні більш високих доз (понад 1 г на добу). На основі наявних даних не можна встановити граничне значення дози, нижче якого ризик відсутній. Найбільш поширеними вадами розвитку є дефекти нервової трубки, лицьовий дисморфізм, незрощення верхньої губи та піднебіння, краніостеноз, дефекти розвитку серця, нирок та сечостатевої системи, дефекти кінцівок (у тому числі білатеральна аплазія променевої кістки) та множинні аномалії різних систем організму. Внутрішньоутробний вплив вальпроату також може призвести до одностороннього або двостороннього порушення слуху або глухоти, які можуть бути необоротними.³

Прийом фолієвої кислоти може зменшити загальний ризик дефектів нервової трубки, але не знижує ризик вроджених вад, асоційованих з внутрішньоутробним впливом вальпроату.

4.2. ПОРУШЕННЯ РОЗВИТКУ.

Вплив вальпроату при внутрішньоутробному розвитку може спричинити небажані ефекти щодо розумового та фізичного розвитку дітей. Цей ризик, ймовірно, залежить від дози, проте неможливо встановити на підставі наявних даних граничне значення дози, нижче якого ризик відсутній. Точний період вагітності, під час якого існує ризик цих ефектів, не визначений, і можливість ризику впродовж усього періоду вагітності не може бути виключена.

Дослідження⁴⁻⁷ за участю дітей дошкільного віку, які при внутрішньоутробному розвитку піддавались впливу вальпроату, показали, що приблизно в 30–40 % випадків відзначалася затримка їхнього раннього розвитку, такі як затримка

розвитку мовлення та ходьби, зниження інтелектуальних функцій, недостатні мовні навички (мовлення та розуміння мови) та порушення пам'яті.

Коефіцієнт інтелекту (IQ), що визначався у дітей шкільного віку (6 років), які при внутрішньоутробному розвитку піддавались впливу вальпроату, був у середньому на 7–10 балів нижчим, ніж у дітей, які піддавались впливу інших протиепілептичних засобів⁸. Хоча роль інших факторів виключати не можна, існують докази, що ризик зниження інтелектуальних функцій у дітей, які піддавались впливу вальпроату, може не залежати від материнського рівня IQ.

Дані щодо довгострокових наслідків є обмеженими.

Наявні дані свідчать, що у дітей, які під час внутрішньоутробного періоду піддавались впливу вальпроату, існує підвищений ризик розладів спектру аутизму (приблизно в 3 рази) та дитячого аутизму (приблизно в 5 разів) у порівнянні з загальною досліджуваною популяцією⁹.

Наявні дані з іншого популяційного дослідження свідчать, що у дітей, які при внутрішньоутробному розвитку піддавались впливу вальпроату, із більшою ймовірністю можуть розвиватися симптоми синдрому дефіциту уваги і гіперактивності (СДУГ) (приблизно в 1,5 рази) у порівнянні з дітьми, що не зазнали впливу вальпроату.

5. СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), “Medicines with teratogenic potential: What is effective contraception and how often is pregnancy testing needed?”, Drug Safety Update, 21 March 2019.
2. Foch C, Araujo M, Weckel A, Damase-Michel C, Montastruc JL, Benevent J, et al. In utero drug exposure and hearing impairment in 2-year-old children A case-control study using the EFEMERIS database. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018 Oct;113: 192-7.
3. Bromley RL, et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia.* 2010 October;51(10):2058–65.
4. Cummings C, et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child.* 2011;96:643–647.
5. Meador K, et al. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM.* 2009;360(16):1597–1605.
6. Thomas SV, et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour.* 2008;(13):229–236.
7. Meador KJ, et al. NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013;12(3):244–252.
8. Christensen J, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA.* 2013;309(16):1696–1703.
9. Christensen J, Pedersen L, Sun Y, Dreier JW, Brikell I, Dalgaard S. Association of prenatal exposure to valproate and other antiepileptic drugs with risk for attention deficit/ hyperactivity disorder in offspring. *JAMA New Open.* 2019;2(1): e186606.