

丙戊酸（德巴金®）在女性患者和孕妇中使用的风险信息

避孕和预防怀孕

在为女性患者处方丙戊酸之前，请仔细阅读本指南。

本指南作为风险最小化措施的一部分，目的在于最大限度地减少丙戊酸治疗期间的妊娠暴露。

有关丙戊酸使用的信息也可以在<http://www.sanofi.cn>在线找到

<建议在全国范围内开展对服用丙戊酸的孕妇进行登记并记录妊娠期间使用抗癫痫药物或者任何类似的数据收集工作>。

主要内容

指南目的

内容提要

1. 有关先天畸形和发育障碍的信息

- 先天畸形
- 发育障碍

2. 不同医疗卫生专业人士（HCPs）的任务

3. 丙戊酸的处方条件：妊娠预防计划

4. 女性患者使用丙戊酸治疗

- 初始治疗的女性患者
- 未计划怀孕的育龄期女性
- 计划怀孕的育龄期女性
- 意外怀孕女性

5. 丙戊酸的换药/停药

- 双相情感障碍患者
- 癫痫患者

指南目的

本医疗卫生专业人士（HCPs）指南是**丙戊酸妊娠预防计划**的一个教育工具，对象是医疗卫生专业人士和患者。

本指南的目的在于告知丙戊酸处方者在育龄期及妊娠期女性中使用丙戊酸的相关风险以及尽量减少患者风险所需的措施，并确保您的患者对风险有足够的了解。

本指南提供最新信息关于妊娠期女性使用丙戊酸对其小孩存在神经发育障碍的风险，及暴露于丙戊酸的婴儿存在先天畸形的风险。

无论处方丙戊酸是何种适应症，妊娠期间丙戊酸暴露胎儿的风险性质是相同的。因此，本指南中描述的风险最小化措施适用于丙戊酸的任何应用场景，无论其属于何种适应症。

本指南所针对的 HCPs 包括但不限于：癫痫或双相情感障碍的专科医生，全科医生，妇科/产科医生，助产士，护士和药剂师。

为使用丙戊酸的女童和育龄期女性专门制定的教育工具包括：

- 患者手册
- 年度风险告知书
- 患者卡。

本指南与患者手册一起使用。

您应该向所有接受丙戊酸治疗的女性患者 - 女童和育龄期女性（若对象是未成年人或无法做出明智决定的患者，则向其父母/法定监护人或看护人）提供**患者手册**。

您应该在起始使用丙戊酸、丙戊酸治疗期间的年度评估，以及任何治疗期间可能发生怀孕的情况下，使用**年度风险告知书**并正确记录此类用途。

每次配发丙戊酸时，您应将**患者卡**交给女性患者。

对于未成年或无法做出明智决定的患者，请向其父母/法定监护人/看护人介绍有效的避孕措施及妊娠期间使用丙戊酸的相关信息和**建议**，并确保他们清楚地了解其内容。

在处方丙戊酸前，请阅读最新版本完整的产品信息概要。

内容提要

丙戊酸钠成分包括丙戊酸，妊娠期间使用可能导致：

- 先天畸形的风险增加
- 发育障碍的风险增加。

专科和全科医生*：

只有在其他治疗方法无效或不能耐受的情况下，才能在女童中开始使用丙戊酸。

在起始丙戊酸治疗之前必须排除妊娠。如果没有医疗服务人员提供的妊娠试验（即血浆妊娠试验）阴性结果，则不得为有生育能力的妇女使用丙戊酸治疗，避免妊娠期间的意外使用。

如果您决定用丙戊酸治疗任何女童，女性青少年或育龄期女性，应定期进行评估，至少每年一次。

女性患者首次处方

1. 仅在无合适替代治疗方案的情况下才开始使用丙戊酸，
2. 向患者解释妊娠期间使用丙戊酸的风险，
3. 向您的患者解释在使用丙戊酸的整个治疗期间采取有效避孕措施是必要的，
4. 如果您的患者已妊娠或疑似妊娠，建议立即联系您。

未计划怀孕的育龄期女性

1. 每次就诊时重新评估丙戊酸治疗的必要性，
2. 每次就诊时提醒患者妊娠期间使用丙戊酸的风险，
3. 每次就诊时提醒您的患者，在丙戊酸治疗的整个期间必须采取有效避孕措施，
4. 每次就诊时提醒您的患者，如果她认为自己已妊娠或疑似妊娠，建议立即联系您。

计划妊娠的育龄期女性

1. 提醒您的患者妊娠期间使用丙戊酸的风险，
2. 适当情况下，可停止丙戊酸治疗并转用另一种替代治疗方案（参见本指南第5节），
3. 提醒您的患者更换治疗方案需要时间，
4. 向患者解释只有在丙戊酸治疗完全中断后才能停止避孕措施。

意外妊娠的女性

1. 为您的患者安排紧急咨询,
2. 告知她在来就医之前继续原治疗方案,
3. 确保您的患者及其伴侣已了解丙戊酸相关风险, 并将其转到专科医生处进行进一步咨询,
4. 适当情况下, 可停止丙戊酸治疗并转用另一种替代治疗方法 (参见本指南第 5 节)。

妇科/产科医生, 助产士, 护士*

1. 为患者提供有关避孕措施和怀孕计划的咨询,
2. 提供有关妊娠期间使用丙戊酸的风险信息,
3. 当患者咨询有关妊娠信息时, 请将患者及其伴侣转诊至 <畸形学> 专家, 以获得有关妊娠暴露的评估和咨询.

药剂师*:

1. 确保每次配发丙戊酸时都提供患者卡并确保患者了解其内容,
2. 提醒患者注意安全信息, 包括有效避孕的必要性,
3. 建议患者在计划怀孕或疑似怀孕时不要自行停用丙戊酸, 而应立即联系医生.

*更多细节可以在本指南的第2节找到.

1. 有关先天畸形和发育障碍的信息

丙戊酸钠成分包括丙戊酸，丙戊酸为一种已知可能引起致畸效应的活性成分，可能导致先天畸形。现有证据显示胎儿在宫内暴露于丙戊酸可能与发育障碍风险增加相关，本文分以下几方面简要阐述一下此类风险。

1. 先天畸形

来自两项荟萃分析（包括登记和队列研究）的数据显示，在怀孕期间进行丙戊酸单药治疗的癫痫妇女，其子女的先天畸形发生率为 10.73%（95%CI：8.16-13.29）¹至 10.93%（95%CI：8.91-13.13）²。其风险高于普通人群（2-3%）¹。现有数据表明，这种效应有剂量相关性。在高剂量（超过每日 1g）时风险最大。现有数据尚不能确定规避风险的阈值剂量。

最常见的畸形包括神经管缺陷，面部畸形，唇裂和腭裂，颅狭症，心脏，肾脏，泌尿系统缺陷，肢体缺陷（包括双侧桡骨发育不全）及多重畸形包括人体不同系统。

2. 发育障碍

在子宫内暴露于丙戊酸会对儿童的精神和身体发育产生负面影响，此风险似乎具有剂量相关性，现有数据尚不能确定规避风险的阈值剂量。无法准确地确定这些负面影响的风险发生在哪个妊娠期，风险贯穿于整个孕期的可能性不能被排除。

有研究³⁻⁶提示，在子宫内暴露于丙戊酸的学龄前儿童 30-40%存在早期发育的延迟，例如说话、走路延迟，智力较低，语言能力较差（表达和理解）以及记忆问题。

同宫内暴露于其他抗癫痫药的同龄儿童相比，一项研究观察到有丙戊酸宫内暴露史的（六岁）儿童智商（IQ）平均降低 7-10 分⁷。尽管无法排除混杂因素，仍有证据提示暴露于丙戊酸的智力损害风险可能与母亲的 IQ 无关。

对于长期结果，数据有限。

现有证据显示，相较于一般研究人群，有丙戊酸宫内暴露于史的儿童患自闭症谱系障碍的风险增加（约 3 倍），患儿童自闭症的风险增加（约 5 倍）⁸。

有限数据提示：宫内暴露于丙戊酸的儿童更易出现注意力缺陷/多动症症状⁹。

2. 不同 HCPs 的角色*

专科医生:

- 诊断
- 在妊娠试验（即血浆妊娠试验）结果阴性后开始治疗
- 向患者说明妊娠期间使用丙戊酸有先天畸形和神经发育障碍的风险，并确保患者了解
- 提供患者指南以及提醒患者有关育龄期女性及妊娠期间使用丙戊酸钠的风险信息也可在 <http://www.sanofi.cn> 上找到。
- 提供有效避孕措施和预防怀孕的咨询
- 年度治疗评估，并根据需要进行特别治疗评估
- 更换及停止药物
- 在以下节点与患者一起阅读并签署年度风险告知书：
 - 起始用药时,
 - 年度评估时,
 - 当患者因计划怀孕或意外怀孕前来咨询时
- 如果给药期间怀孕，请咨询专家进行妊娠监测，并咨询有关<畸形学>的专家，以获得有关妊娠暴露的评估和咨询。

全科医生:

- 将患者转诊至相关专科医生，以确诊癫痫或双相情感障碍并起始治疗
- 确保适当的治疗方案得以持续
- 提醒患者每年去专科医生处就诊一次
- 提供有关妊娠期间使用丙戊酸风险的完整信息，并确保患者了解
- 提供有效避孕措施和预防妊娠的咨询
- 当患者咨询怀孕时，将其转诊给专科医生
- 当患者更换、停止药物或病情恶化，将其转诊至专科医生处
- 提供患者手册以及提醒患者有关育龄期女性及妊娠期间使用丙戊酸的风险信息也可在 <http://www.sanofi.cn> 上找到。

妇科医生 / 产科医生; 助产士; 护士:

- 提供有效避孕措施和预防怀孕咨询
- 提供有关怀孕期间使用丙戊酸风险的完整信息，并确保患者了解
- 当患者咨询怀孕时，将其转诊至专科医生
- 当患者就怀孕进行咨询时，将患者及其伴侣转诊至有经验的<畸形学>专家，以进行有关妊娠暴露的评估和咨询

药剂师:

- 确保每次配发丙戊酸时都提供患者卡，并确保患者了解其内容
- 提醒患者安全信息，包括有效避孕的必要性
- 确保患者已收到患者手册以及提醒患者有关育龄期女性及怀孕期间使用丙戊酸的风险信息也可在 <http://www.sanofi.cn> 上找到。
- 建议患者在计划怀孕或疑似怀孕时不要自行停止丙戊酸药物治疗，而应立即联系医生
- 配发丙戊酸时使用带有警告标识的原始包装。应避免拆包。在无法避免的情况下，如果可以，请始终提供产品说明书，患者卡和外包装盒的副本。

*另见本指南第 4 节中的建议。

3- 丙戊酸的处方条件：妊娠预防计划

丙戊酸是治疗癫痫和双相情感障碍的有效药物。

在女童和育龄期女性中，丙戊酸使用必须由具有处理癫痫或双相情感障碍丰富经验的专家处方和监督。

除非其他治疗方法无效或不能耐受，否则丙戊酸不宜用于女童和育龄期女性。

只有满足丙戊酸妊娠预防计划（下文概述）的条件，才可以为**女童和育龄期女性**开始使用丙戊酸。

妊娠预防计划的条件

处方人员必须确保以下条件：

- 每个案例都必须评估个人情况，患者需参与讨论，了解情况，讨论治疗方案并确保她了解治疗带来的风险以及风险最小化所需要的措施。
- 评估所有女性患者的生育能力。
- 患者已了解并认可子宫内暴露于丙戊酸的儿童有先天畸形和神经发育障碍的风险，包括这些风险的严重程度。
- 患者了解在开始治疗前和治疗期间根据需要进行妊娠试验的必要性。
- 建议患者避孕，并且患者能够在使用丙戊酸的整个治疗期间遵守不间断地实施有效避孕措施*。
- 患者了解由具有处理癫痫或双相情感障碍丰富经验的专家对其治疗进行定期（至少每年）评估的必要性。
- 患者明白一旦计划怀孕就需要咨询她的医生，以确保及时讨论并可在怀孕和停止避孕措施之前更换为其他治疗方案。
- 患者了解一旦发生妊娠就必须立即咨询医生。
- 患者已收到患者手册。
- 患者承认她已了解使用丙戊酸相关的危害和必要的预防措施（年度风险告知书）。

这些条件也适用于目前性行为不活跃的女性，除非处方人员认为有令人信服的理由表明没有怀孕的风险。

*应当使用至少一种有效的避孕方法（优选用户独立形式，例如子宫内装置或植入避孕环）或两种互补形式的避孕方法，包括避孕套。在选择涉及患者参与讨论的避孕方法时，每个案例都应评估个人情况，以保证她参与并遵守所选择的措施。即使她有闭经，她也必须遵循有效避孕的所有建议。

4-女性患者使用丙戊酸治疗

A. 女性患者首次处方

经医学评估后，如果您考虑给您的患者处方丙戊酸进行初始治疗，那么您需要做到：

首先

1. 确定应用丙戊酸给您的患者治疗是合适的

1. 您必须确定其他治疗方案无效或患者不能耐受.

2. 向您的患者或其父母/法定监护人/护理人员解释并确保他们完全了解以下内容:

- 在第一次处方之前以及之后如果需要的话，必须通过阴性妊娠检测结果（即血浆妊娠检测）排除妊娠
- 与基础疾病相关的妊娠风险
- 妊娠期间使用丙戊酸的相关风险
- 在使用丙戊酸治疗的整个过程中，需要采取有效避孕措施以避免意外妊娠
- 需要专科医生定期（至少每年一次）评估患者的治疗情况
- 一旦发生怀孕需要立即与您联系.

3. 丙戊酸在女童中的使用建议:

- 在合适的时机给您的患者提供有效避孕措施和预防怀孕的建议（如果需要，可建议患者求助专科医师）
- 向父母/法定监护人/看护人（以及孩子，视其年龄情况而定）解释先天畸形和神经发育障碍的风险
- 向父母/法定监护人/看护人（以及孩子，视其年龄情况而定）解释，接受丙戊酸治疗的女孩在月经初潮时联系专科医生的重要性
- 至少每年一次重新评估丙戊酸治疗，并考虑为月经初潮的女童更换治疗方案
- 在女童成年之际重新评估治疗方案，考虑更换为替代治疗方案。

其次，您需要向您的患者提供以下额外信息：

4. 处方人员: 将患者手册提供给您的患者或其父母/法定监护人/看护人

5. 药剂师:

- 确保每次配发丙戊酸时都提供患者卡，并确保患者了解其内容
- 告知患者保留患者卡

- 强调安全信息，包括有效避孕的必要性
- 确保患者已收到患者手册和提醒患者有关育龄期女性及妊娠期间使用丙戊酸的风险信息也可在 <http://www.sanofi.cn> 上找到。
- 建议患者在计划怀孕或疑似怀孕时不要自行停止丙戊酸药物治疗，而应立即联系医生
- 配发丙戊酸时使用带有警告标识的原始包装。应避免拆包。在无法避免的情况下，如果可以，请始终提供产品说明书，患者卡和外包装盒的副本。

最后

6. 对于专科医生:

- 与您的患者或其父母/法定监护人/看护人一起阅读并签署年度风险告知书：
- 此告知书旨在确保您的患者充分了解在妊娠期间使用丙戊酸的风险和建议
- 在患者的医疗记录中保留已签署的年度风险告知书（如果可能的话，还有电子副本），并将副本提供给患者或其父母/法定监护人/看护人。

7. 当您的患者计划怀孕或进入育龄期时，应重新评估丙戊酸治疗需求.

B. 未计划怀孕的育龄期女性

在医学评估后，如果您考虑为您的患者继续处方丙戊酸，那么您需要做到：

首先

1. 确定应用丙戊酸给您的患者治疗是合适的

- 您必须确定其他治疗方案无效或患者不能耐受
- 确保定期（至少每年一次）进行治疗评估。

2. 向您的患者解释并确保其了解以下内容

- 与基础疾病相关的妊娠风险
- 2. 妊娠期间使用丙戊酸的相关风险
- 3. 需要在整个丙戊酸治疗期间采取有效避孕措施以避免意外怀孕，并在必要时考虑进行妊娠检测（血浆妊娠试验）
- 一旦发生怀孕需要立即与您联系
- 定期（至少每年）评估治疗的必要性。

3. 讨论避孕方法，并根据需要直接进行孕前咨询。

其次，您需要向您的患者提供以下额外的信息：

4. 处方人员: 将患者手册提供给您的患者或其父母/法定监护人/看护人

5. 药剂师:

- 确保每次配发丙戊酸时都提供患者卡，且患者了解其内容
- 告知患者保留患者卡
- 强调安全信息，包括有效避孕的必要性
- 确保患者已收到患者手册和提醒患者有关育龄期女性及妊娠期间使用丙戊酸的风险信息也可在 <http://www.sanofi.cn> 上找到。
- 建议患者在计划怀孕或疑似怀孕时不要自行停止丙戊酸药物治疗，而应立即联系医生
- 配发丙戊酸时使用带有警告标识的原始包装。应避免拆包。在无法避免的情况下，如果可以，请始终提供产品说明书，患者卡和外包装盒的副本。

最后

6. 对于专科医生:

- 与您的患者或其父母/法定监护人/看护人一起阅读并签署年度风险告知书：
- 此告知书旨在告知及确保您的患者充分了解在妊娠期间使用丙戊酸的风险和建议
- 在患者的医疗记录中保留已签署的年度风险告知书（如果可能的话，电子副本），并将副本提供给患者或其父母/法定监护人/看护人。

7. 当您的患者计划怀孕时，应重新评估丙戊酸治疗需求.

C. 计划妊娠的育龄期女性

首先

1. 提醒您的患者并确保其了解先天畸形和发育障碍的风险

- 告知患者妊娠期间使用丙戊酸的严重危害
- 对孕妇而言，补充叶酸可降低胎儿神经管缺陷的风险，但现有证据不足以支持它能预防由于宫内暴露于丙戊酸而导致的出生缺陷。¹⁰
- 但也应提醒未对癫痫或双相障碍进行治疗的风险。

2. 适当情况下，可停止丙戊酸治疗并转用另一种替代治疗方案：

- 丙戊酸相关的停药/换药信息可参见本指南第 5 节
- 告知您的患者在换药过程中不要停止避孕措施
- 全科医生应将患者转诊至专科医生处进行换药或者停药操作。

3. 考虑将您的患者转至专科医师以获孕前指导。

4. 指导患者在怀疑或者确认自己怀孕时应尽快联系家庭医生和专科医生。

- 为患者启动合适的妊娠监护
- 包括产前检查以监测可能的神经管缺陷或其他畸形的发生
- 当患者进行妊娠咨询时，应将其及其伴侣转诊至畸形学专家，以获得有关妊娠暴露的评估和咨询。

其次，您需要向您的患者提供以下额外的信息：

5. 处方人员：将患者手册提供给您的患者或其父母/法定监护人/看护人。

6. 药剂师：

- 确保每次配发丙戊酸时都提供患者卡，且患者了解其内容
- 告知患者保留患者卡
- 强调安全信息，包括有效避孕的必要性
- 确保患者已收到患者手册和提醒患者有关育龄期女性及妊娠期间使用丙戊酸的风险信息也可在 <http://www.sanofi.cn> 上找到。

- 建议患者在计划怀孕或疑似怀孕时不要自行停止丙戊酸药物治疗，而应立即联系医生
- 配发丙戊酸时使用带有警告标识的原始包装。应避免拆包。在无法避免的情况下，如果可以，请始终提供产品说明书，患者卡和外包装盒的副本。

最后

7. 对于专科医生:

- 与您的患者或其父母/法定监护人/看护人一起阅读并签署年度风险告知书：
 - 此告知书旨在告知及确保您的患者充分了解在妊娠期间使用丙戊酸的风险和建议
 - 在患者的医疗记录中保留已签署的年度风险告知书（如果可能的话，电子副本），并将副本提供给患者或其父母/法定监护人/看护人。

D. 意外妊娠的女性

首先

- 1. 尽快为您的患者安排紧急咨询以评估其治疗方案**
- 2. 告知患者在未就医之前继续原治疗方案**
 - 除非您能在评估她目前状况的基础上给予其他适当的建议。
- 3. 适当情况下，可停止丙戊酸治疗并转用另一种替代治疗方案：**
 - 丙戊酸相关的停药/换药信息可参见本指南第 5 节。
- 4. 确保您的患者：**
 - 已充分了解使用丙戊酸的风险，
 - 并且会考虑继续随访。
- 5. 为患者启动合适的妊娠监护。**
 - 为监测可能的神经管缺陷或其他畸形的发生，进行专业的产前检查
 - 当患者进行妊娠咨询时，应将其及其伴侣转诊至畸形学专家，以获得有关妊娠暴露的评估和咨询。
- 6. 全科医生应将患者转诊至专科医生处进行换药或者停药操作**

其次，您需要向您的患者提供以下额外的信息：

- 7. 处方人员:** 将患者手册提供给您的患者或其父母/法定监护人/看护人。
- 8. 药剂师:**
 - 确保每次配发丙戊酸时都提供患者卡，且患者了解其内容
 - 告知患者保留患者卡
 - 强调安全信息
 - 确保患者已收到患者手册和提醒患者有关育龄期女性及妊娠期间使用丙戊酸的风险信息也可在 <http://www.sanofi.cn> 上找到。
 - 建议患者在计划怀孕或疑似怀孕时不要自行停止丙戊酸药物治疗，而应立即联系医生

- 配发丙戊酸时使用带有警告标识的原始包装。应避免拆包。在无法避免的情况下，如果可以，请始终提供产品说明书，患者卡和外包装盒的副本。

最后

9. 对于专科医生:

- 与您的患者或其父母/法定监护人/看护人一起阅读并签署年度风险告知书：
 - 此告知书旨在告知及确保您的患者充分了解在妊娠期间使用丙戊酸的风险和建议
 - 在患者的医疗记录中保留已签署的年度风险告知书（如果可能的话，电子副本），并将副本提供给患者或其父母/法定监护人/看护人。

5. 丙戊酸的换药/停药

双相情感障碍患者

妊娠期间禁用丙戊酸。

对于育龄女性，除非其符合妊娠预防计划所列条件，否则禁用丙戊酸（详见本手册第三节）。

如果女性患者计划怀孕，医生必须将其转为另一种治疗方案。换药应在受孕以及停止避孕之前完成。

如果女性患者怀孕，医生必须将其从丙戊酸的治疗方案换成另一种治疗方案或停药。

双相情感障碍患者的停换药原则：

“如果要停用心境稳定剂，建议缓慢减量，因为这可以减少复发风险。”¹¹

“因此，丙戊酸的停药应在几周内逐步停止，以减少早期复发。而为了防止孕妇发生急性躁狂发作，推荐快速的交叉换药成替代方案。”¹²

癫痫患者

除非没有其他的替代方案，否则丙戊酸禁用于妊娠女性。

对于育龄女性，除非其符合妊娠预防计划所列条件，否则禁用丙戊酸（详见本手册第三节）。

如果女性患者计划怀孕，应由一位处理癫痫经验丰富的医生重新评估丙戊酸的治疗并考虑其他治疗方案。应尽可能的在受孕以停止避孕之前转换为其他适当的替代方案。

如果女性在使用丙戊酸期间怀孕，必须立即就诊并考虑改为其他治疗方案。

癫痫患者的停换药原则：

国际抗癫痫联盟欧洲事务委员会（CEA-ILAE）联合欧洲神经病学研究院（EAN）共同发布：

- “丙戊酸的停药通常在数周至数月内逐步进行，药物停药期间的癫痫发作可能有助于确定最低有效剂量”。
- “将丙戊酸转换为替代治疗方案通常至少需要 2-3 个月。通常先逐渐引入新药物作为丙戊酸的联用药物。这可能需要长达 6 周的时间才能达到新药物的潜在有效剂量；此后可以尝试逐步停用丙戊酸”。

在充分了解妊娠期使用丙戊酸的风险并仔细考虑替代方案后，孕妇（或计划怀孕的女性）依然必须接受丙戊酸治疗癫痫时：

- 没有任何剂量阈值被认为没有任何风险。然而使用较大剂量，先天畸形和发育障碍的风险更高。
- 应当采用最低有效剂量，且日剂量应当被分为若干小剂量在当日分次服用。
- 使用缓释剂型可能优于其他剂型，以避免血药浓度达到峰值水平。
- 所有丙戊酸暴露的患者及其伴侣均应转诊至畸形学专家，以获得有关妊娠暴露的评估和咨询。

References

1. Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrbach K, Probst C. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res.* 2008; 81(1):1-13.
2. Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, Hounscome J, McKay AJ, Tudur Smith C, Marson AG. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 11. Art. No.: CD010224
3. Bromley RL, Mawer G, Love J, Kelly J, Purdy L, McEwan L et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia* 2010 October; 51(10):2058-65.
4. Cummings 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 S.V et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13):229-236
7. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013 Mar; 12(3):244-52
8. Christensen J et al. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA* 2013; 309(16):1696-1703
9. Cohen MJ et al. Fetal Antiepileptic Drug Exposure: Motor, Adaptive and Emotional/Behavioural Functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav.* 2011; 22(2):240-246
10. Jentink J, Bakker MK, Nijenhuis CM, Wilffert B, de Jong-van den Berg LT. Does folic acid use decrease the risk for spina bifida after in utero exposure to valproic acid? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010 Aug;19(8):803-7.
11. Malhi GS, Bassett D, Boyce P, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Australian and New Zealand J. Psychiatry* 2015, Vol. 49(12) 1-185.
12. Minutes and answers from the SAG Psychiatry meeting on Valproate- EMA/679681/2017