

Numero unique de document : GT252014023
Date document : 25/02/2015
Direction de la Surveillance
Pôle : Pôle Pharmacovigilance – Addictovigilance
Personne responsable de l'instance : Dr P. Maison

Groupe de Travail Reproduction, Grossesse et Allaitement GT25201402

Séance du 18 décembre 2014 de 09h30 à 13h

| Nom des participants | Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur) | Présent | Absent /excusé | Copie |
|--|---|-------------------------------------|-------------------------------------|-------|
| MEMBRES DE L'INSTANCE | | | | |
| Delphine BEGHIN | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Marianne BENOIT-TRUONG CANH | Membre | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | |
| Nathalie BERNARD | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Patrick CARLIER | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Bérénice DORAY | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Sophie GAUTIER | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Sophie GIL | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Annie-Pierre JONVILLE-BERA | Membre | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | |
| Isabelle LACROIX | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Jean-Pierre MENARD | Membre | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | |
| Michel TOURNAIRE | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Paul VERT | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| EXPERTS INVITES | | | | |
| DIRECTION DE LA SURVEILLANCE (ANSM) | | | | |
| Patrick MAISON | Directeur | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | |
| Florence CARDONA | Chef de pôle | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Myriam MALOTAUX | Evaluateur | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Cyndie PICOT | Evaluateur | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| DIRECTIONS PRODUITS (ANSM) | | | | |
| Souad FAIDI | Evaluateur DP3 RHUMATO | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |

| Points | Sujets abordés | Initiales évaluateur | Action : <i>mentionner</i> pour audition, information, adoption ou discussion | Avis EU nécessaire avant publication <i>Mentionner</i> Oui non | Liens DPI <i>Mentionner</i> Oui non |
|-----------|--|-------------------------|--|--|---|
| 1. | Introduction | | | | |
| 1.1 | Adoption de l'ordre du jour | | Adoption | Non | Non |
| 1.2 | Adoption du CR du Groupe de Travail Reproduction, Grossesse et Allaitement <N° 25201401> | | Adoption | Non | Non |
| 2. | Dossiers thématiques | | | | |
| 3. | Dossiers Produits – Substances (National et Européen) | | | | |
| | METHOTREXATE | | Discussion | | |
| 4. | Dossiers Produits – Substances (Europe) | | | | |
| 4.1 | SUBUTEX | | Discussion | | |
| 4.2 | VALPROATE (Article 31) | | Information | | |
| 4.3 | Anti-épileptiques (libellé général) | | Discussion | | |
| 5. | Tour de table | | | | |

- CMDh : Groupe de coordination des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées (pour *Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures – human*)
- CTPV : Comité technique de pharmacovigilance
- FDA : Food and Drug Administration
- GEU : Grossesse extra-utérine
- GT : Groupe de travail
- MTX : Méthotrexate
- PSUR : Rapport périodique actualisé relatif à la sécurité (pour *Periodic Safety Update Report*)
- RCP : Résumé des caractéristiques du produit
- SNC : Système nerveux central

1. Introduction

1.2 Adoption du compte rendu du Groupe de Travail (GT) Reproduction, Grossesse et Allaitement <N° 25201401>

Le compte rendu est soumis à une adoption écrite. Les commentaires sont attendus pour le lundi 5 janvier 2015.

Note post-GT

Le compte rendu est adopté à l'unanimité, sous réserve de la prise en compte des modifications apportées par les membres du GT.

3. Dossiers Produits – Substances (National et Européen) :

3.1 METHOTREXATE

| | |
|---|---|
| Dossier thématique | <input type="checkbox"/> |
| Dossiers Produits – Substances (National) | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Dossiers Produits – Substances (Europe) | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Laboratoire(s) concerné(s) | NORDIC PHARMA, BIODIM, SANOFI AVENTIS, MYLAN SAS, PHARMAKI GENERICS, SANDOZ, TEVA SANTE, MEDAC, PFIZER HOLDING France |
| Lien(s) d'intérêt | Néant |

Références documentaires

Rapport d'évaluation

Présentation de la problématique

Le méthotrexate (MTX) est un anti métabolite inhibiteur de la dihydrofolate réductase qui possède des indications en cancérologie (leucémies, adénocarcinomes et carcinomes), rhumatologie (polyarthrite rhumatoïde, arthrite idiopathique et rhumatisme psoriasique) et en dermatologie (psoriasis). Les posologies diffèrent selon les indications et les voies d'administration. (voie orale et voie parentérale). Dans la littérature, on parle d'une utilisation du MTX à faible dose dans le cadre d'un traitement rhumatologique ou dermatologique et d'une utilisation du MTX à forte dose dans le cadre d'un traitement anti-cancéreux.

Il existe 11 spécialités (31 présentations) enregistrées par des procédures nationales ou européennes et pour lesquelles la rubrique 4.6. « Fertilité, grossesse et allaitement » n'est pas harmonisée. En effet, l'information grossesse y est plus ou moins détaillée, les durées des mesures contraceptives diffèrent (6 mois pour l'homme et la femme traitée ; 3 mois pour la femme et 5 mois pour l'homme), il y a un paragraphe fertilité pour une seule spécialité (IMETH[®]) et pas de paragraphe allaitement pour une autre spécialité (Méthotrexate Teva[®]).

A l'occasion de la présentation des données de l'enquête officielle sur l'utilisation du méthotrexate dans le cadre de la Grossesse extra-utérine (GEU) lors du Comité technique de pharmacovigilance (CTPV) de juin 2014, les membres du CTPV se sont interrogés sur le délai raisonnable à respecter entre la fin du traitement et la conception alors que les données disponibles ne sont pas homogènes. L'avis du groupe grossesse est donc sollicité sur toute la rubrique 4.6. Cet avis sera ensuite transmis au niveau européen dans le cadre de la procédure de PSUR WORK SHARING du méthotrexate attendue prochainement, selon les calendriers publiés sur le site du CMDh.

A. Concernant les données Grossesse

1. Données animales

Le méthotrexate est mutagène et tératogène chez plusieurs espèces animales : lapin, souris, rat et chat. Il est embryoletal et non tératogène chez le singe.

2. Données d'exposition paternelle et descendance

Ces données comportent :

- des cas rapportés totalisant 12 patients traités pour psoriasis (4 patients), leucémie (3 patients), Crohn (2 patients), spondylarthrite ankylosante (2 patients) et syndrome de Fiessinger Leroy Reiter (1 patient). Les issues de grossesse comportent 12 enfants normaux et 1 fausse-couche spontanée. Aucun cas de malformation n'est rapporté.
- une série de cas rapportant 11 expositions paternelles : Ostensen (2007)
- une série de cas rapportant 40 expositions paternelles : Beghin (2011)
- une série de cas rapportant 114 expositions paternelles : Weber-Schoendorfer (2014)

Pour ces trois séries, la plupart du temps, le MTX est utilisé en rhumatologie. Aucune augmentation du risque de malformation chez les enfants conçus de pères traités par MTX n'est observée.

En fonction des publications, les attitudes des auteurs diffèrent sur les mesures contraceptives :

- pas d'attitude particulière,
- proposition un délai de 3 mois,
- pas de délai de mesures contraceptives et proposition de ne pas utiliser de préservatif pour les patients traités.

Certaines données rapportent des expositions dans un délai de 3 mois avant la conception qui seront évoquées dans la partie mesures contraceptives.

3. Données d'exposition maternelle

La tératogénicité du MTX est connue depuis longtemps avec :

- Un tableau malformatif typique : retard intra-utérin avec malformation d'ossification du crâne, malformations faciales, anomalies des membres et malformations du Système nerveux central (SNC).
- Une période d'exposition à risque entre la 8^{ème} et la 10^{ème} semaine d'aménorrhée.

Les données analysées pour le groupe sont les données publiées depuis 2010, hors GEU :

- 6 case-reports (Piggott 2011 ; Corona-Rivera 2010 ; Mulholland 2011, Kozma 2011, Donoway 2012, MacDonald 2013) ;
- 1 série prospective (Martin 2014) ;
- 1 étude cas-témoins (Dawson 2014) ayant identifié 16 cas de malformations majeures avec exposition au MTX dont 5 avant la conception ;
- 1 étude prospective comparative sur l'exposition au MTX faible dose (Weber-Schoendorfer 2014) ;
- 1 synthèse des cas publiés depuis 1993 (Hyoun 2012) avec une analyse de disproportionnalité visant à comparer le taux d'incidence des cas de malformations rapportés avec le MTX à ceux rapportés dans un registre de malformations en population générale (MACDP).

Ces données correspondent à des expositions au MTX à faible dose. Au vu de ces données il apparaît que les points suivants peuvent être soulignés :

- ces données mettent en évidence un risque majoré de fausse-couche, et un risque malformatif pouvant être de 2 à 3 fois celui de la population générale.
- la période à risque initialement décrite est remise en cause (avec la survenue de cas évocateurs de l'embryopathie du MTX suite à des expositions avant la période à risque initialement évoquée).
- à côté du tableau malformatif typique, il est observé une possible augmentation du risque de malformations cardiaques de type communication intra-ventriculaire ou Tétralogie de Fallot en cas d'exposition précoce.

Avis du groupe sur l'information à intégrer dans la rubrique grossesse : le groupe estime que la rubrique grossesse doit comporter les points suivants :

- un détail des malformations rencontrées en cas d'exposition, y compris les malformations cardiaques
- un message sur le risque malformatif observé même à faible dose
- une information sur le risque accru de fausse – couche
- une information rassurante sur le risque malformatif en cas d'exposition paternelle
- une contre-indication au cours de la grossesse avec la nécessité de s'assurer de l'absence de grossesse avant le traitement

B. Concernant la durée des mesures contraceptives

En 2010, le GT grossesse avait proposé une durée de mesures contraceptives de 3 mois chez la femme et de 5 mois chez l'homme sur la base :

- des données de cinétique et en particulier de la demi-vie d'élimination du MTX validée de 17h pouvant être multipliée par 4 en cas d'épanchement (METOJECT®)
- du potentiel génotoxique du MTX (qui conduit à rajouter une période de sécurité de 1 cycle de spermatogénèse pour l'homme (3 mois) et 1 cycle menstruel chez la femme (1 mois))
- d'une cohérence avec les mesures préconisées dans certaines rubriques de spécialités enregistrées en procédure nationale.

1. Données de cinétique récentes

Depuis l'avis du groupe de travail Grossesse de 2010, les données de pharmacocinétique retrouvées dans la littérature évoquent des demi-vies d'élimination du MTX de 2.3h à 3.8h, donc du même ordre de grandeur que celles évoquées dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP) des spécialités. Une publication de Dalrymple (2008) étudie la demi-vie terminale du MTX accumulé dans les érythrocytes sous forme de polyglutamates. Cette demi-vie d'élimination érythrocytaire atteint 4.3 semaines pour certains polyglutamates (type 2).

L'avis d'un pharmacocinéticien de la Direction de l'évaluation a été recueilli et il s'avère que cette demi-vie d'élimination intra-érythrocytaire devrait être utilisée pour la détermination de la durée de l'exposition systémique au MTX après traitement. Si on prend 7 demi-vies d'élimination (élimination à 99.22% du produit), et une période de sécurité de 3 mois chez l'homme (1 cycle de spermatogénèse) et de 1 mois chez la femme (1 cycle menstruel), la durée des mesures contraceptives devrait être de 8 mois chez la femme et de 10 mois chez l'homme. En prenant 5 demi-vies d'élimination (élimination à 96.875% du produit), on arrive à une durée de mesure contraceptive de 6 mois chez la femme et de 8 mois chez l'homme.

2. Données d'exposition paternelle avant conception

Weber-Schoendorfer (2014) rapportent 113 expositions paternelles avant conception pour lesquelles aucune augmentation du risque d'effet adverse n'est mise en évidence.

3. Données d'exposition maternelle avant conception

Parmi les données d'exposition avant conception, Weber-Schoendorfer (2014) ne rapportent pas d'augmentation du risque de malformation chez 136 femmes exposées dans les 3 mois avant la conception. Martin (2014) rapporte le suivi prospectif de 6 grossesses exposées de 6 mois à 1 mois avant la conception avec aucune malformation observée.

Par contre Dawson (2014) rapporte parmi les 5 cas exposés dans les 3 mois avant la conception, plusieurs cas de malformations cardiaque type CIA, néanmoins l'échantillon est petit, la dose de MTX n'est pas précisée, le recueil est rétrospectif et les malformations cardiaques sont relativement fréquentes dans la population générale.

Remarque du groupe : Les données cliniques pré-conception existantes doivent être prises en considération. De plus, la Food and Drug Administration (FDA) recommande 3 mois pour l'homme et 1 mois pour la femme, ce qui revient à ne prendre en compte que le risque d'effet mutagène du MTX. Le groupe estime que la détermination de la durée des mesures contraceptives doit reposer sur des bases cohérentes, justifiées au plan scientifique, c'est-à-dire

la prise en compte du risque mutagène et du risque d'effet tératogène.

Avis du groupe sur la durée des mesures contraceptives : Sur la base :

- des données cliniques pré-conceptionnelles rassurantes chez l'homme de Weber-Schoendorfer (2014),
- des données cliniques pré-conceptionnelles rassurantes chez la femme de Weber-Schoendorfer (2014) et Martin (2014)
- de la durée des mesures contraceptives préconisées par la FDA,

il apparaît raisonnable de prendre la demi-vie plasmatique d'élimination (70 h maximum) plutôt que la demi-vie d'élimination érythrocytaire des polyglutamates de 4.3 semaines et d'y rajouter la durée d'un cycle de spermatogénèse chez l'homme soit au total **4 mois de durée de mesures contraceptives chez l'homme** et un cycle menstruel **chez la femme soit au total 2 mois de durée de mesures contraceptives**.

C. Concernant les données de fertilité

1. Données de fertilité animales

Chez l'animal, il est rapporté un effet sur la fertilité des mâles avec une diminution de la spermatogénèse et une atrophie des tubes séminifères réversible à l'arrêt du traitement. Aucun effet sur la fertilité des femelles n'est observé.

2. Données de fertilité masculine

Les données cliniques de fertilité rapportent une atteinte réversible de la fertilité avec des anomalies de la spermatogénèse, oligospermies. Une utilisation à faible dose n'écarte pas le risque. L'utilisation à forte dose n'entraîne pas forcément d'effet, mais l'association à des cytostatiques semble être un facteur aggravant.

3. Données de fertilité féminine

Les données cliniques sont peu nombreuses et concernent essentiellement une utilisation du MTX dans la GEU. Aucun effet n'est observé sur le cycle menstruel, la production d'oocytes, le taux de grossesse post-traitement dans les données de la littérature (Shamberger 1981, Hill 2014, Dias Peirera 1999, Fernandez 2013). Seule l'étude rétrospective de Maclaren (2009) rapporte un taux de grossesse à 2 ans de 43% avec une moyenne pour concevoir de 181 jours et une diminution réversible de la production des ovocytes sans modification significative des valeurs de FSH et de l'épaisseur de l'endomètre.

Avis du groupe sur les données de fertilité : une information sur l'atteinte réversible de la fertilité masculine sera intégrée à la rubrique 4.6. Concernant la fertilité féminine, il n'est pas jugé opportun de mettre une information dans la rubrique 4.6 compte tenu du peu de données cliniques disponibles et de leur caractère rétrospectif.

D. Concernant l'allaitement

Les données sur l'allaitement sont très succinctes et les dosages réalisés sont effectués après une administration unique. Compte tenu de la toxicité du MTX une contre-indication au cours de l'allaitement est proposée par le groupe.

4. Dossiers Produits – Substances (Européen) :

4.1 SUBUTEX

| | |
|---|---|
| Dossier thématique | <input type="checkbox"/> |
| Dossiers Produits – Substances (National) | <input type="checkbox"/> |
| Dossiers Produits – Substances (Europe) | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Laboratoire(s) concerné(s) | Reckitt Benckiser Pharmaceuticals Limited |
| Lien(s) d'intérêt | Néant |

Références documentaires

Rapport d'évaluation

Présentation de la problématique

Le Subutex® (comprimé sublingual 0,4 mg ; 2 mg ; 8 mg) est enregistré en procédure de reconnaissance mutuelle. Il est indiqué dans le traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés, dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique.

Le libellé actuel de la rubrique 4.6 (Fertilité, grossesse et allaitement) du RCP est le suivant : « Compte tenu des données disponibles et du bénéfice materno/foetal, la buprénorphine peut être utilisée pendant la grossesse. Cependant, une adaptation de posologie peut être nécessaire afin de maintenir l'efficacité thérapeutique du traitement. La prise chronique de buprénorphine par la mère, quelle que soit la dose, à la fin de la grossesse, peut être à l'origine d'un syndrome de sevrage chez le nouveau-né. Ce syndrome est généralement retardé de plusieurs heures à quelques jours après la naissance. »

Le laboratoire a soumis une demande de modification de cette information, au niveau européen.

Analyse des données Grossesse disponibles

La dernière évaluation ayant fait l'objet d'un passage en GT date de 2007 (GT Grossesse N°36 du 18 septembre 2007 ; sujet Subutex®). Ainsi, une mise à jour des données disponibles (issues des rapports périodiques actualisés relatif à la sécurité (PSURs) et de la littérature scientifique) a été réalisée à partir de cette date.

Les données recensées depuis 2007 apportent des données sur plus de 1000 femmes exposées à la buprénorphine pendant la grossesse. Néanmoins, il s'agit principalement de données rétrospectives, de cas isolés ou des suivis de petits nombres de femmes. Les données sur les issues de grossesse sont similaires aux données antérieurement publiées.

S'agissant de la rubrique 4.6 (Fertilité, grossesse et allaitement) du RCP :

- la revue des données actualisées issues des PSURs et de la littérature scientifique ne justifie pas de changement du niveau de recommandation ;
- il apparaît acceptable de mentionner les symptômes du syndrome de sevrage ;
- il n'apparaît pas justifié d'ajouter la notion de dépression respiratoire. En effet, du fait de son activité agoniste partielle des récepteurs opioïdes, la buprénorphine a un effet maximal limité par rapport à un agoniste pur, cet effet plafond limitant la dépression respiratoire. De plus, aucun cas avéré de « dépression respiratoire » chez le nouveau-né lié à une exposition à la buprénorphine en fin de grossesse n'est rapporté dans la littérature ou les données de la firme. En effet, l'analyse des 5 cas de dépression respiratoire fournis par la firme montre que dans 4 cas sur 5, il y avait également exposition à des benzodiazépines. Dans 1 cas, il y a eu césarienne ce qui peut également favoriser la survenue d'une dépression respiratoire. Certaines observations dans la littérature décrivent des « détresses respiratoires ». Ces cas concernent des situations comportant également d'autres facteurs de risques : césarienne, malformation de la face, autres médicaments ou substances illicites utilisées en fin de grossesse. De plus, des signes respiratoires sont associés au syndrome de sevrage (tachypnées, apnées...).

Avis du groupe : le GT est favorable aux 3 points susmentionnés concernant le RCP. De plus, des troubles respiratoires ayant été observés chez des nouveau-nés, nés de mères exposées à la buprénorphine en fin de grossesse, les membres du GT sont favorables à l'ajout de cette notion dans le libellé du RCP.

4. Dossiers Produits – Substances (Européen) :

4.2 Article 31 Valproate

| | |
|---|---|
| Dossier thématique | <input type="checkbox"/> |
| Dossiers Produits – Substances (National) | <input type="checkbox"/> |
| Dossiers Produits – Substances (Europe) | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Laboratoire(s) concerné(s) | AGUETTANT, ALTER, ARROW GENERIQUES, BIOGARAN, EG LABO - LABORATOIRES EUROGENERICS, MYLAN SAS, RANBAXY PHARMACIE GENERIQUES, RATIOPHARM, SANDOZ, SANOFI AVENTIS France, TEVA SANTE |
| Lien(s) d'intérêt | Néant |

Présentation de la problématique

La réévaluation du rapport bénéfice/risque du valproate lors de son utilisation chez la femme enceinte initiée à l'échelle européenne en octobre 2013 s'est finalisée en novembre 2014.

Un retour sur l'évaluation et les recommandations en émanant est fait aux membres du GT. Les éléments sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament :

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Valproate_and_related_substances/human_referral_prac_000032.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

4. Dossiers Produits – Substances (Europe)

4.3 Anti-épileptiques (libellé général)

| | |
|---|-------------------------------------|
| Dossier thématique | <input type="checkbox"/> |
| Dossiers Produits – Substances (National) | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Dossiers Produits – Substances (Europe) | <input checked="" type="checkbox"/> |

Sujet non abordé (reporté à la prochaine séance).

Références bibliographiques

Beghin D, Cournot MP, Vauzelle C et al Paternal exposure to methotrexate and pregnancy outcomes J Rheumatol 2011 ; 38 : 628-32

Corona-Rivera JR, Rea-Rosas A, Santana-Ramírez A, Acosta-León J, Hernández-Rocha J, Miguel-Jiménez K. Holoprosencephaly and genitourinary anomalies in fetal methotrexate syndrome. Am J Med Genet A 2010;152A(7):1741-6.

Dawson AL, Riehle-Colarusso T, Reefhuis J, Arena JF; National Birth Defects Prevention Study. Maternal exposure to methotrexate and birth defects: a population-based study. Am J Med Genet A. 2014;164A(9):2212-6

Dias Pereira G, Hajenius PF, Mol BWJ et al: Fertility outcome after systemic methotrexate and laparoscopic salpingostomy for tubal pregnancy. Lancet 353:724-5, 1999.

Donoway T, Mandeville J, Gauer R: When a fetus survives methotrexate exposure. J Fam Pract 2012;61(3):E1-E4.

Fernandez H, Capmas P, Lucot JP, Resch B, Panel P, Bouyer J; GROG. Fertility after ectopic pregnancy: the DEMETER randomized trial. Hum Reprod. 2013;28(5):1247-1253.

Hill MJ, Cooper JC, Levy G, Alford C, Richter KS, Decherney AH, Katz CL, Levens ED, Wolff EF. Ovarian reserve and subsequent assisted reproduction outcomes after methotrexate therapy for ectopic pregnancy or pregnancy of unknown location. Fertil Steril. 2013 Nov 20. pii: S0015-0282(13)03173-7. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.10.027. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24269042.

Hyoun SC, Obican SG, Scialli AR: Teratogen update: methotrexate. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2012;94(4):187-207.

Kozma C, Ramasethu J. Methotrexate and misoprostol teratogenicity: further expansion of the clinical manifestations. Am J Med Genet A 2011;155A(7):1723-8.

MacDonald K, Norman WV, Popescu O: New anomalies due to methotrexate and misoprostol exposure in early pregnancy. Int J Gynaecol Obstet 2013;122(3):267-268.

McLaren JF, Burney RO, Milki AA, Westphal LM, Dahan MH, Lathi RB. Effect of methotrexate exposure on subsequent fertility in women undergoing controlled ovarian stimulation. Fertil Steril 2009;92:515-519.

Martin MC, Barbero P, Groisman B, Aguirre MA, Koren G: Methotrexate embryopathy after exposure to low weekly doses in early pregnancy. Reprod Toxicol 2014;43:26-29, 2014.

Mulholland CP, Pollock TJ. The Peters anomaly following antenatal exposure to methotrexate and hydroxychloroquine. Can J Ophthalmol 2011;46(3):289-90.

Ostensen M, von Eisebeck M, Villiger PM Therapy with immunosuppressive drugs and biological agents and use of contraception in patients with rheumatic disease J Rheumatol 2007 Jun ; 34(6) : 1266-9

Piggott KD, Sorbello A, Riddle E, DeCampi W: Congenital cardiac defects: a possible association of aminopterin syndrome and in utero methotrexate exposure? Pediatr Cardiol 2011;32(4):518-520.

Shamberger RC et al: Effects of high-dose methotrexate and vincristine on ovarian and testicular functions in patients undergoing postoperative adjuvant treatment of osteosarcoma. Cancer Treat Rep 65:739-46, 1981.

Weber-Schoendorfer C, Hoeltzenbein M, Wacker E et al No evidence for an increased risk of adverse pregnancy outcome after paternal low-dose methotrexate : an observational cohort study Rheumatology 2014 ; 53 : 757-63

Weber-Schoendorfer C, Chambers C, Wacker E, Beghin D, Bernard N, Shechtman S, Johnson D, Cuppers-Maarschalkerweerd B, Pistelli A, Clementi M, Winterfeld U, Eleftheriou G, Pupco A, Kao K, Malm H, Elefant E, Koren G, Vial T, Ornoy A, Meister R, Schaefer C. Pregnancy outcome after rheumatologic methotrexate (MTX) treatment prior to or during early pregnancy: a prospective multicenter cohort study. Arthritis Rheumatol 2014;66(5):1101-10.