

D – DERMATOLOGICI

D01BA – Antimicotici per uso sistemico

Griseofulvina – D01BA01

Ha un assorbimento intestinale variabile. Raggiunge nel sangue fetale concentrazioni equivalenti a quelle materne. Brevettato nel 1956.

Segnalazioni di casi

- *Rosa et al (1987), FDA: tra più di 20 000 segnalazioni alla FDA di difetti congeniti in nati esposti nel 1° trimestre a farmaci sono state segnalate 2 coppie di gemelli congiunti esposti a griseofulvina nelle prime fasi della gravidanza. Questa osservazione ha dato luogo a successivi studi (vedi sotto).*

Studi di coorte retrospettivi senza controlli

- *Rosa et al (1987): studio ad hoc su prescrizioni e linkage con documenti clinici. Analisi di 55 736 gravidanze registrate in un a singola popolazione, sono state individuate 37 esposizioni a griseofulvina nel 1° trimestre: 2 nati con difetti congeniti (5.4%): una cardiopatia ed un difetto non specificato, nessuna conferma dell'osservazione precedente.*

Studi caso-controllo specifici

- ➔ *Metneki e Czeizel (1987), Hungarian CCSCA. 39 coppie di gemelli congiunti nessun esposto vs 6786 nati con difetti congeniti di altra natura (gruppo di controllo): 2 esposti nel 1° trimestre (cardiopatia e stenosi pilorica) vs 3 esposti su 10 962 controlli: OR = 1.1 (IC 95%: 0.1-7.9).*
- *Knudsen (1987), ICBDMs: 47 coppie di gemelli congiunti su più di 3 milioni di nati raccolti da vari registri di difetti congeniti tra cui in Italia, nessun esposto a griseofulvina.*

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- ➔ *Rosa (1993), Michigan MSS: 34 esposti nel 1° trimestre, 1 nato con difetti maggiori, 1 atteso, RR = 1.0 (IC 95%: 0.02-5.6).*

Studi di coorte prospettici con controlli interni

- ➔ *Heinonen et al (1977), CPP: 4 esposti nelle prime 16 settimane, nessuno con difetti congeniti.*

Scheda tecnica: "Alte dosi di griseofulvina somministrate a ratte gravide hanno mostrato effetti tossici sul feto e dato luogo a deformità della coda. Non ci sono prove della sua sicurezza in condizioni simili nell'uomo e perciò la griseofulvina non deve essere usata in gravidanza".

Conclusioni: Gli studi disponibili sull'uso della griseofulvina nel 1° trimestre di gravidanza non evidenziano un aumento del rischio riproduttivo di base. L'ipotesi di associazione con i gemelli congiunti suggerita nel 1987 da due segnalazioni di casi non è stata confermata da studi successivi.

Terbinafina – D01BA02

Inibitore della squalene epossidasi. Disponibile in Italia dal 1992.

Nessuno studio specifico è disponibile in letteratura in rapporto all'uso nella gravidanza umana.

Studi su animali di laboratorio

■ *Petranyi et al (1983): non teratogeno nel ratto e nel coniglio (30, 100 e 300 mg/kg per os).*

Scheda tecnica: "Studi di tossicità fetale e di fertilità nell'animale non hanno evidenziato alcun effetto avverso. Poiché l'esperienza clinica in donne in stato di gravidanza è molto limitata, il farmaco non deve essere utilizzato durante la gravidanza, se non in caso di effettiva necessità e sotto stretto controllo medico".

Conclusioni: Non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'uso della terbinafina nella gravidanza umana. In caso di avvenuta esposizione non è ipotizzabile un aumento del rischio riproduttivo di base, considerata la mancata segnalazione di anomalie nel periodo di commercializzazione e l'assenza di azione teratogena su animali di laboratorio (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la registrazione, non disponibile nelle banche dati).

D05B – Antipsoriasici per uso sistemico

D05BA – Psoraleni per uso sistemico

Derivano dalla fusione di un furano e una cumarina. Presenti in natura nel tiglio, limone, fico. Hanno rapido assorbimento orale.

Metoxsalene (8-metossipsoralene) – D05BA02

Estratto originariamente dall'Amni Majus, pianta già utilizzata dagli egizi nel trattamento della vitiligine. Agisce sensibilizzando la pelle ai raggi ultravioletti con cui è associato nel trattamento PUVA (300-400 UVA). Brevettato nel 1978.

Studi di coorte prospettici senza controlli

- *Gunnarskog et al (1993): 14 nati sani esposti in vari periodi della gravidanza a trattamento PUVA.*
- ➔ *Garbis et al (1995), ENTIS: 31 nati sani esposti nel 1° trimestre.*

Scheda tecnica: "L'uso in gravidanza è controindicato".

Conclusioni: I limitati studi disponibili non evidenziano una associazione tra metoxsalene e aumento del rischio riproduttivo di base.

D05BB – Retinoidi per il trattamento della psoriasi

Derivati sintetici della vitamina A. Influenzano la proliferazione e la differenziazione cellulare, la funzione immunitaria, l'infiammazione, la produzione di sebo.

Acitretina – D05BB02

Metabolita attivo dell'etretinato (non disponibile in Italia). L'emivita di eliminazione in pazienti di età tra 21 e 70 anni è in media di 50 ore per l'acitretina e 60 per il suo principale metabolita, la cis-acitretina. È possibile prevedere che oltre il 99% della sostanza venga escreto entro 36 giorni dall'ultima somministrazione. L'assunzione contemporanea di acitretina e di alcol determina la formazione di etretinato che ha un'emivita di eliminazione di 120 giorni circa (Roche 2000). Disponibile in Italia dal 1998.

Segnalazioni di casi (etretinato)

- *Rosa et al (1986): ha raccolto, anche dalla letteratura precedente, 7 casi di esposizione in gravidanza a etretinato: 4 difetti a carico del SNC di cui 2 spine bifide ed 1 encefalocele e 3 anomalie craniofacciali.*

Studi di coorte senza controlli (etretinato)

- *Grote et al (1985): esiti dopo 1-6 mesi dalla sospensione del farmaco: 11 nati sani, 2 aborti spontanei, 1 feto con ipoplasia dell'arto inferiore.*

Segnalazioni di casi (acitretina)

- *De Die-Smulders et al (1995): 1 feto nato morto, esposto da 10 giorni dopo il concepimento per tutto il 1° trimestre, con difetti degli arti superiori e inferiori e anomalie craniofacciali, orecchie malformate, difetto atrioventricolare.*

Studi di coorte senza controlli (acitretina)

- *Geiger et al (1994), Ditta produttrice, dati preliminari vedi Maradit e Geiger (1999).*

- *Maradit e Geiger (1999), Ditta produttrice: revisione di 123 segnalazioni di esposizioni ad acitretina prima o durante la gravidanza pervenute da tutto il mondo (vedi tabella finale).*

Scheda tecnica: "Poiché il farmaco è teratogeno, è assolutamente controindicato in gravidanza ... L'acitretina è altamente lipofila e penetra velocemente nei tessuti. ... Studi su animali di laboratorio hanno dimostrato che l'acitretina supera la barriera placentare in quantità sufficienti a provocare malformazioni fetali".

Conclusioni: L'etretinato, precursore dell'acitretina, determina una sindrome malformativa caratterizzata da mielomeningocele, sinostosi multiple, dismorfismo facciale, sindattilia, alterazioni del cranio e delle vertebre cervicali (Roche 1986) la cui frequenza è indicata nella tabella finale. La possibilità che l'acitretina si possa ritrasformare in etretinato, specialmente in caso di concomitante assunzione di alcol, aumenta il potenziale rischio teratogeno. La ditta produttrice raccomanda l'astensione da bevande alcoliche per 2 mesi dopo il trattamento con acitretina. Sono state riscontrate concentrazioni di acitretina e/o etretinato nel plasma e nel grasso sottocutaneo di donne che avevano interrotto la terapia 29 mesi prima (Sturkenboom et al 1994). La ditta produttrice raccomanda di continuare la contraccezione per 3 anni dopo la sospensione del farmaco (Roche 2000).

D10AD – Retinoidi per il trattamento topico dell'acne

Tretinoina – D10AD01

Solo il 5-7% della dose applicata viene assorbita (van Hoogdaem 1998). La dose assorbita in seguito a trattamenti giornalieri è inferiore a 0.015 mg/kg, che è 30 volte inferiore alla più bassa dose teratogena nell'uomo (Nau 1993). Disponibile in Italia dal 1989.

Segnalazioni di casi

- *Camera e Pregliasco (1992): 1 nato esposto nelle prime 11 settimane di gestazione con malformazione dell'orecchio.*
- *Lipson et al (1993): 1 nato esposto nel 1° trimestre con malformazioni multiple: onfalocoele, ernia diaframmatica, cardiopatia, difetto in riduzione arto superiore.*
- *Navarre-Belhassen et al (1998): 1 nato esposto nel 1° trimestre con malformazioni multiple.*
- *Selcen et al (2000): 1 nato esposto nel 1° trimestre con difetti dell'orecchio e del SNC.*

Studi di coorte retrospettivi senza controlli

➔ Rosa et al (1994), FDA: tra 25 segnalazioni spontanee di nati con difetti congeniti esposti nel 1° trimestre a tretinoina locale, 5 presentavano oloprosencefalia, mentre solo 19 oloprosencefalie erano state segnalate tra gli 8700 nati con difetti congeniti esposti ad altri farmaci. Questa sospetta associazione non ha trovato conferma nell'analisi di 1120 esposti nel 1° trimestre, in cui su 49 nati osservati con difetti congeniti maggiori (come atteso), nessuno presentava oloprosencefalia.

Studi di coorte prospettici senza controlli

➔ Johnson et al (1994), TIS: 53 nati esposti. Solo 1 nato, esposto anche ad isotretinoina per os, con la classica embriopatia.

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

➔ Rosa (1988), Michigan MSS: 441 esposti nel 1° trimestre, 272 IVG, 22 aborti spontanei. 7 nati con difetti maggiori (nessuno compatibile con sindrome da isotretinoina), 9 attesi (RR=0.8; IC 95%: 0.3-1.6).

➔ Jick et al (1993), Seattle GHC: 215 gravidanze esposte nel 1° trimestre e 430 controlli. RR per difetti congeniti maggiori in esposti nel 1° trimestre = 0.7 (IC 95%: 0.2-2.3).

Studi di coorte prospettici con controlli interni

➔ Shapiro et al (1997), TIS Motherisk Program: 94 esposizioni nel 1° trimestre e 133 controlli. Nessuna differenza per natimortalità, abortività. 2 nati esposti (2/86) con difetti congeniti (valvola aortica bicuspid; displasia renale), vs 2 controlli (2/119) (stenosi aortica; ano imperforato): RR=1.4 (IC 95%: 0.2-9.6).

Studi caso-controllo specifici

■ De Wals et al (1991), Eurocat: su 16 casi di oloprosencefalia senza anomalie cromosomiche identificati in vari registri di difetti congeniti di nazioni Europee compresa l'Italia, nessun esposto a retinoidi topici o sistemici.

Scheda tecnica: "I retinoidi, se assunti per bocca durante la gravidanza, possono determinare gravi alterazioni fetali. Non è sufficientemente noto se anche l'applicazione locale possa essere dannosa per lo sviluppo del feto. Nell'uomo, nonostante alcuni studi rassicuranti, sono stati segnalati rari casi di malformazioni a seguito di applicazione topica di retinoidi durante la gravidanza. Nei modelli animali di laboratorio, con dosaggi molto elevati, sono stati osservati difetti dell'ossificazione. Il significato di queste osservazioni è dubbio, non è dimostrata una relazione di causa-effetto ma neppure una ragionevole sicurezza. ... Suggestiscono, quindi, e comunque, comportamenti di prudenza e cautela. Pertanto il prodotto non deve essere utilizzato durante la gravidanza accertata o presunta e le donne in età fertile devono essere informate del potenziale rischio al fine di adottare idonee misure di controllo della fertilità e di interrompere il prodotto per almeno un ciclo mestruale prima di programmare una gravidanza. ... La tretinoina, come altri derivati della vitamina A, può determinare negli animali

malformazioni fetali se somministrata ad alte dosi per via orale. Studi effettuati su animali di laboratorio con il farmaco per via topica a dosi superiori a quelle umane non hanno mostrato danni al feto; sono stati osservati, tuttavia, alcuni casi di ritardo nella ossificazione”.

Conclusioni: Gli studi disponibili non indicano che l'applicazione topica di tretinoina (usualmente scarsamente assorbita) comporti un aumento di malformazioni. Le sporadiche segnalazioni di associazione tra malformazioni (in particolare con oloprosencefalia o con quelle simili a quanto osservato con i retinoidi sistemici) e uso topico di tretinoina non sono state confermate da studi successivi.

D10B – Preparati antiacne per uso sistemico

D10BA – Retinoidi per il trattamento dell'acne

Isotretinoina (acido 13-cis-retinoico)

– D10AD04 – D10AD54 – D10BA01

Ha una struttura chimica simile a quella della vitamina A. Introdotto sul mercato USA nel Settembre 1982 per il trattamento dell'acne cistica recalcitrante ad altre terapie convenzionali con l'avvertenza della controindicazione in gravidanza data la teratogenicità negli animali da esperimento.

Segnalazioni di casistica, revisioni

■ *Lynberg et al (1990): revisione di 61 casi pubblicati con buona descrizione che consente di definire anche quantitativamente le caratteristiche dell'embriopatia da isotretinoina.*

Difetti congeniti	Percentuale (n=61)
Orecchio: micro-anotia o assenza-stenosi canale auricolare	71%
SNC: microcefalia, idrocefalo, altre malformazioni	49%
Cuore: tronco comune, trasposizione grossi vasi, tetralogia di Fallot, ventricolo unico, coartazione o altre anomalie dell'aorta	33%
Associazione di:	
- Malformazioni Orecchio + SNC + Cuore	18%
- Malformazioni Orecchio + SNC	39%
- Malformazioni Orecchio + Cuore	25%
- Malformazioni di SNC + Cuore	23%

L'analisi della casistica suggerisce anche che il periodo critico per l'embriopatia è tra la il 28° e il 70° giorno dalla data dell'ultima mestruazione, in particolare tra il 35° e il 49° giorno

- Rosa (1991): *revisione sulla casistica pubblicata tra il 1983 e il 1990 (comprende le precedenti revisioni di Chen 1984 e di Zarowny 1984): 95 embriopatie da isotretinoina: 93 da segnalazioni isolate e 2 in una coorte di 1120 donne nel Michigan Medicaid.*
- *Ulteriori segnalazioni di casistica, posteriori alla revisione di Rosa 1991, che non alterano le caratteristiche già note dell'embriopatia: Rizzo et al (1991), Balliu Badia et al (1997), Ishijima e Sando (1999), Ceviz et al (2000), Moerike e Pantzar (2002).*

Studi di coorte

- *Lammer et al (1985): Studio basato su 154 gravidanze esposte nel 1° trimestre, e riferite spontaneamente alla Roche, alla FDA e ai CDC tra il 1982 e il 1984. Tra queste gravidanze erano compresi i casi indipendentemente pubblicati da Rosa 1983, Lott et al 1983, Braun et al 1984, Hill 1984, Stern et al 1984, Benke 1984, Fernhoff e Lammer 1984, De la Cruz et al 1984, Marwick 1984. L'intera casistica di 154 gravidanze è stata suddivisa in base alla settimana di gestazione dell'avvenuta segnalazione in:*
 1. *coorte prospettica se la gravidanza esposta veniva segnalata prima della 12^a settimana (36): 5 nati con malformazioni (14%), è servita a stimare il rischio relativo di tali difetti in confronto a quanto osservato nel Registro dei difetti congeniti di Atlanta = 25.6 (IC 95%: 11.4-57.5).*
 2. *coorte retrospettiva se la gravidanza veniva segnalata in seguito, spesso con ecografia già effettuata (118). La coorte retrospettiva ha consentito di definire il tipo di malformazioni associate all'esposizione a isotretinoina, globalmente classificabili come "difetti di migrazione delle cellule della cresta neurale" (vedi conclusioni).*
- *Lammer et al (1987): ampliamento dello studio precedente con altre 21 esposizioni nel 1° trimestre, per complessive 57 esposizioni prospettiche: 37 nati sani, 11 con difetti congeniti (23%).*
- *Dai et al (1989): nell'ambito di un sistema di segnalazioni spontanee alla Ditta produttrice studio di coorte prospettico per definire il rischio dopo la sospensione del trattamento (vedi tabella).*
- *Dai et al (1992): nell'ambito di un sistema di segnalazioni spontanee alla Ditta produttrice studio di coorte prospettico per valutare il rischio di difetti congeniti per esposizioni durante la gravidanza (vedi tabella). Tale studio probabilmente comprende alcuni casi analizzati da Lammer (1987).*

Studi di coorte retrospettivi senza controlli

- *MMWR (2000) e Honein et al (2001): indagine svolta in California nell'ambito della valutazione delle campagne preventive dell'embriopatia da retinoidi 1989-1999. Il sistema di monitoraggio aveva osservato 900 gravidanze su circa 177 000 donne in età fertile trattate (5 per mille). In questo studio vengono riferiti i dettagli di 14 esposizioni nel 1° trimestre su un totale di 23 eleggibili avvenute in California nel periodo 1997-1999: 4 aborti spontanei, 5 IVG (non indicato il motivo), 4 nati sani, 1 nato con destrocordia, atresia aortica, idrocefalo, dismorfismi facciali (stima del rischio pari a 1/5, come atteso).*

Studi di coorte prospettici con controlli interni

■ *Adams e Lammer (1993): Valutazione del QI in 31 bambini (5.3 anni di età in media) esposti a isotretinoina nei primi 60 giorni di gravidanza, 30 controlli non esposti della stessa età: la metà presentava un QI inferiore a 85 e tra questi un terzo aveva anche difetti congeniti maggiori. Questo studio, seppure preliminare e mai pubblicato in forma definitiva, dimostra che l'isotretinoina determina anche deficit cognitivo a prescindere dalla presenza di difetti del SNC.*

Scheda tecnica: "La gravidanza costituisce una controindicazione assoluta all'assunzione del farmaco. L'isotretinoina è altamente teratogena. Se una gravidanza dovesse aver inizio nel corso della terapia con isotretinoina per os, assunta a qualsiasi posologia e anche per brevi periodi, esiste un rischio estremamente elevato di malformazioni fetali. Potenzialmente, ogni feto esposto all'azione del farmaco, può presentare malformazioni. Il farmaco è controindicato in tutte le donne in grado di procreare, a meno che la paziente rispetti tutte le seguenti condizioni: – sia affetta da acne cistica grave e deturpante, resistente alle terapie convenzionali sia in grado di comprendere e osservare tutte le istruzioni – sia stata informata dettagliatamente dal suo medico sui rischi di una gravidanza insorta nel corso della terapia con il farmaco e 1 mese dopo la sospensione – sia stata avvertita della eventuale possibilità di fallimento di ogni misura contraccettiva – dia conferma di aver capito le precauzioni sia in grado di attenersi alle indispensabili misure contraccettive – segua misure contraccettive efficaci e costanti, intraprese da almeno 1 mese prima dell'inizio della terapia con il farmaco, continuate nel corso dell'intera terapia e perlomeno 1 mese dopo la sua sospensione – abbia effettuato un test di gravidanza affidabile con risultato negativo non più di 11 giorni prima dell'inizio del trattamento. Si consiglia vivamente di ripetere il test di gravidanza ogni mese inizi la terapia con il farmaco solo dal 2° o 3° giorno dalla comparsa di un flusso mestruale normale – nel caso in cui il trattamento dovesse essere ripreso per una recidiva della patologia, è necessario che la paziente intraprenda le stesse misure contraccettive efficaci e costanti, da iniziarsi 1 mese prima, da continuare nel corso della terapia e per 1 mese dopo il termine della terapia stessa e che vengano effettuati gli stessi affidabili test di gravidanza – comprenda perfettamente le precauzioni e confermi l'intenzione di attenersi alle misure contraccettive affidabili come le è stato spiegato. Anche le donne che abitualmente non utilizzano metodi contraccettivi in quanto non fertili (tranne i casi di pregressa isterectomia) o che affermano di non avere rapporti sessuali, devono essere invitate a utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con isotretinoina, secondo quanto previsto dalle istruzioni fin qui riportate. Se malgrado tali precauzioni durante il trattamento con il farmaco o nel mese successivo all'interruzione della terapia, dovesse verificarsi una gravidanza, ne risulterebbe un elevato rischio di gravi malformazioni fetali (coinvolgenti in particolare il sistema nervoso centrale, il cuore ed i vasi sanguigni di grosso calibro). Vi è pure un aumentato rischio di aborto spontaneo. Nel caso in cui insorgesse una gravidanza il medico dovrebbe parlare con la paziente a proposito dell'opportunità o meno di portare avanti la gravidanza. Sono state documentate malformazioni fetali gravi associate all'uso del farmaco quali: idrocefalo, microcefalo, malformazioni dell'orecchio esterno (micropinna, sviluppo limitato o mancanza dei canali auricolari esterni), microftalmia, malformazioni cardiovascolari, dismorfia facciale, malformazioni del timo, carenza dell'ormone paratiroideo e malformazioni cerebellari".

Conclusioni: L'esposizione a 0.5–1.5 mg/kg/die di isotretinoina nelle prime settimane di gravidanza (periodo critico 2-5 settimane dopo il concepimento) può determinare:

1. aborto spontaneo, con un rischio del 40%.
2. sindrome malformativa con un rischio del 26% (vedi tabella), caratterizzata da difetti del SNC (idrocefalo, paresi del VII nervo cranico, difetti cerebellari, encefalocele, cecità corticale, ipoplasia del nervo ottico, difetti retinici, microftalmia), difetti craniofacciali (micro-antotia, micrognatia, palatoschisi, asimmetria facciale, dismorfismi facciali), difetti cardiaci settali e più frequentemente conotruncali (TGV, Fallot, ventricolo destro a doppia uscita, tronco arterioso comune), interruzione o ipoplasia dell'arco aortico; ipoplasia del timo con immunodeficienza; ipo-agenesia degli arti; ritardo mentale o intelligenza borderline con difficoltà dell'apprendimento. Vedi anche tabella di Lynberg et al 1990.
3. intelligenza borderline anche senza evidenti malformazioni, con deficit nella integrazione visivo-motoria e nelle capacità di attenzione ed organizzazione, con un rischio intorno al 30%.

Rischio di teratogenicità associato ai retinoidi orali in rapporto al periodo di esposizione (Dai et al 1989, 1992)

Retinoide e periodo di esposizione	Autore (anno)	Tipo di studio	Nati con difetti su totale	Rischio difetti (IC 95%)
Isotretinoina in gravidanza	Lammer et al (1987)	Coorte prospettico	11/48	23% (12-37%)
Isotretinoina in gravidanza	Dai et al (1992)	Coorte prospettico	26/94	28% (19-37%)
Isotretinoina entro un mese dalla fine del trattamento	Dai et al (1989)	Coorte prospettico	2/48	4 % (1-14%)
Etretinato in gravidanza	Geiger et al (1994)	Coorte retro-prospettico	11/43	26% (14-41%)
Etretinato entro due anni dalla fine del trattamento	Geiger et al (1994)	Coorte prospettico	1/45	2% (0-12%)
Acitretina in gravidanza	Maradit e Geiger (1999)	Coorte prospettico	1/1	n.c.
Acitretina prima della gravidanza	Maradit e Geiger (1999)	Coorte prospettico	2/47	4 % (1-14%)

L'azione teratogena dell'isotretinoina si esplica a livello della differenziazione e migrazione delle cellule della cresta neurale. Negli Stati Uniti dopo vari programmi di prevenzione degli effetti teratogeni dell'isotretinoina che non hanno mostrato l'effetto ottimale desiderato (MMWR 2000), falliti anche altrove (Atanackovic e Koren 1999, Autret et al 1997, Chan et al 1996), la FDA ha promosso un programma di gestione del rischio teratogeno associato all'uso di retinoidi (Lowenstein 2002) con due obiettivi: nessun trattamento durante la gravidanza, nessuna gravidanza durante il trattamento. Il programma è basato sui seguenti punti:

- i medici non devono prescrivere l'isotretinoina come farmaco di prima scelta ma solo per le forme di acne nodulare, gravi e che non rispondono ad altri trattamenti;
- i medici devono studiare il manuale prodotto dalla Roche "SMART (System to Manage Accutane-Related Teratogenicity) – Guide to Best Practice", firmare una lettera di "comprensione del materiale" e rispedirlo alla Roche;
- i medici sono incoraggiati dalla FDA a seguire un corso ECM di mezza giornata prodotto da Roche;
- i medici che hanno seguito il corso ricevono un adesivo che appongono alla prescrizione per indicare al farmacista che la donna è risultata negativa al test di gravidanza e che è stata informata adeguatamente sulle possibilità di controllo della fertilità e sulla necessità di eseguire il test di gravidanza una volta al mese;
- nessuna prescrizione può avere una durata maggiore di un mese;
- le donne devono seguire le indicazioni del medico, individuare la forma più adatta di controllo della fertilità, eseguire mensilmente il test di gravidanza sul sangue, firmare il consenso informato, avere la possibilità di essere inserite nel programma di monitoraggio;
- i farmacisti devono fornire un manuale informativo alla donna, e fornire il farmaco solo su prescrizioni che contengono l'adesivo, per un massimo di un mese.