

**RICHTLIJNEN VOOR HET VOORSCHRIJVEN VAN  
ISOTRETINOÏNE A**

**INFORMATIE VOOR ARTSEN**

## INLEIDING

Isotretinoïne is sterk teratogeen. Zwangerschap is een absolute contra-indicatie voor behandeling met isotretinoïne vanwege de hoge kans op zeer ernstige afwijkingen bij de foetus. Naar aanleiding van een uitspraak door de Europese Commissie over de standaardisering van de IB1 tekst en daaraan gekoppeld de bijsluiter van alle isotretinoïne bevattende producten in de EU, zijn er beperkingen ingevoerd voor het voorschrijven van isotretinoïne aan vrouwen in de vruchtbare leeftijd. In deze folder treft u informatie aan over het voorschrijven van isotretinoïne op een veilige manier, in overeenstemming met de beperkingen zoals die gelden voor isotretinoïne, evenals informatie over het “Programma ter voorkoming van zwangerschap” dat onderdeel is van de uitspraak van de Europese Commissie.

**Let op:** deze informatiefolder bevat alleen informatie over het zwangerschapspreventieprogramma. Overige informatie vindt u in de IB1 tekst, die van de website van het CBG ([www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl)) te downloaden is of die bij Apothecon BV aangevraagd kan worden.

Lees deze folder aandachtig door en pas het “Programma ter voorkoming van zwangerschap” (ZPP) toe op **iedere vrouwelijke patiënt in de vruchtbare leeftijd** aan wie u isotretinoïne voorschrijft.

## **BELANGRIJKE FEITEN OVER ISOTRETINOÏNE**

Isotretinoïne is een krachtig middel dat geïndiceerd is voor de behandeling van ernstige acne (zoals nodulaire acne of acne conglobata of acne met het risico van blijvende littekens) die resistent is tegen een adequate standaardtherapie met systemische antibiotica en topische behandeling. Isotretinoïne behoort tot de retinoïden, waaronder alle natuurlijke en synthetische analogen van vitamine A worden verstaan. Therapie met isotretinoïne dient te worden vermeden totdat is gebleken dat de gebruikelijke behandeling (waaronder therapie met systemische antibiotica) niet het gewenste effect heeft. De patiënt dient op de hoogte te worden gebracht van de contra-indicaties, waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen die zijn beschreven in de voorschrijfinformatie voor artsen.

Isotretinoïne is zeer teratogeen en dus:

- is zwangerschap een absolute contra-indicatie tijdens de behandeling met isotretinoïne. Vrouwelijke patiënten mogen niet zwanger zijn of worden terwijl ze met isotretinoïne worden behandeld en gedurende de maand na beëindiging van de behandeling;
- kan blootstelling van de foetus aan isotretinoïne levensbedreigende aangeboren afwijkingen tot gevolg hebben.

### **Zwangerschap na behandeling met isotretinoïne**

De terminale eliminatiehalfwaardetijd van isotretinoïne varieert van 10 tot 20 uur. De eliminatiehalfwaardetijd van 4-oxo-isotretinoïne, de metaboliet met de laagste eliminatiesnelheid, is ongeveer 29 uur. Wanneer isotretinoïne wordt voorgeschreven aan een vrouwelijke patiënt in de vruchtbare leeftijd, dient u de patiënte te adviseren tijdens en tot één maand na de behandeling niet zwanger te worden. De termijn van één maand biedt een afdoende veiligheidsmarge ten opzichte van de langste terminale eliminatiehalfwaardetijd van 4-oxo-isotretinoïne.

### **Aangeboren afwijkingen**

Er is een zeer grote kans op een misvormd kind als een vrouw zwanger raakt terwijl ze isotretinoïne inneemt, zelfs als ze slechts gedurende korte tijd een zeer kleine hoeveelheid inneemt. In theorie kan elke foetus die tijdens de zwangerschap aan het middel wordt blootgesteld misvormd raken. Niet elke foetus die aan isotretinoïne is blootgesteld heeft tot een misvormd kind geleid, maar er zijn geen nauwkeurige methoden beschikbaar om de incidentie van foetusafwijkingen na blootstelling van isotretinoïne te meten. Ook bestaat er een verhoogd risico op spontane abortus.

De volgende afwijkingen van menselijke foetus zijn na behandeling met isotretinoïne gedocumenteerd:

- afwijkingen van het centrale zenuwstelsel (hydrocephalus, misvormingen/afwijkingen van het cerebellum, microcefalie);
- faciale dysmorphie;
- gespleten verhemelte;
- afwijkingen aan het uitwendige oor (afwezigheid van het uitwendige oor, kleine of afwezige externe gehoorgangen);
- oogafwijkingen (microftalmie);
- cardiovasculaire afwijkingen (conotruncale misvormingen, zoals tetralogie van Fallot, transpositie van de grote vaten, septumdefecten);
- thymusafwijkingen;
- bijschildklierafwijkingen.

## VOORSCHRIJFINFORMATIE

De volgende elementen zijn van essentieel belang om te bepalen of vrouwelijke patiënten in aanmerking komen voor behandeling met isotretinoïne:

1. vaststellen of de patiënte al zwanger is wanneer u isotretinoïne voor wilt schrijven;
2. vaststellen of de patiënte echt op betrouwbare wijze zal trachten om zwangerschap te voorkomen tijdens de vereiste periode vóór, tijdens en na de behandeling.

De patiënte dient de risico's en voorzorgsmaatregelen te accepteren die nodig zijn om te voorkomen dat een ongeboren kind wordt blootgesteld aan isotretinoïne.

De patiënte moet begrijpen welke verantwoordelijkheid zij op zich neemt als zij ertoe besluit een behandeling met isotretinoïne te ondergaan en dat elke methode van geboortebeperking kan falen. U dient erop toe te zien dat elke individuele patiënte voldoende wordt geïnformeerd over alle zwangerschapspreventiemogelijkheden en dat zij weet hoe zij minimaal één en bij voorkeur twee effectieve anticonceptiemethoden moet kiezen en gebruiken.

### **Programma ter voorkoming van zwangerschap (ZPP)**

Isotretinoïne moet aan vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd conform het "Programma ter voorkoming van zwangerschap" (ZPP) worden voorgeschreven. Het doel van het ZPP is om te voorkomen dat de foetus wordt blootgesteld aan isotretinoïne.

Onderdelen van het "Programma ter voorkoming van zwangerschap" zijn:

- 1) Richtlijnen voor het voorschrijven van isotretinoïne (dit document);
- 2) Checklist voor verstrekking aan vrouwelijke patiënten (bedoeld voor artsen);
- 3) Bevestigingsformulier voor vrouwelijke patiënten;
- 4) Informatiebrochure voor de patiënt;
- 5) Richtlijnen voor het verstrekken van isotretinoïne (bedoeld voor apothekers).

### Ad 1) Richtlijnen voor het voorschrijven van isotretinoïne

Dit document bevat informatie over het risico en de ernst van foetaal letsel/aangeboren afwijkingen bij gebruik van isotretinoïne. Hierin staan de verschillende stappen voor het voorschrijven van isotretinoïne aan vrouwelijke patiënten conform het ZPP. Deze informatiefolder bevat alleen informatie over het zwangerschapspreventieprogramma. Overige informatie vindt u in de IB1 tekst, die van de website van het CBG ([www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl)) te downloaden is of die bij Apothecon BV aangevraagd kan worden.

Elke keer dat u isotretinoïne aan een vrouwelijke patiënt in de vruchtbare leeftijd voorschrijft, bij elk controleconsult en aan het einde van de behandeling, dient u de richtlijnen voor het voorschrijven van isotretinoïne te raadplegen.

#### Ad 2) Checklist voor verstrekking aan vrouwelijke patiënten

Dit is een checklist die in combinatie met de richtlijnen voor het voorschrijven van isotretinoïne dient te worden gebruikt. Deze lijst bevat alle vereiste criteria en acties voor het voorschrijven van isotretinoïne aan een patiënte in de vruchtbare leeftijd. U dient deze checklist bij elk consult met deze patiënte te raadplegen.

#### Ad 3) Bevestigingsformulier voor vrouwelijke patiënten

Het wordt aanbevolen de patiënte (en eventueel haar ouders of voogd\*) een verklaring te laten ondertekenen, waarin ze bevestigt akkoord te gaan met het ZPP voordat de patiënte haar eerste isotretinoïne-recept ontvangt. Het bevestigingsformulier bevat informatie en waarschuwingen voor de patiënte met betrekking tot de behandeling met isotretinoïne en vormt een bevestiging van het feit dat de patiënte duidelijk weet dat er zwangerschapsrisico's zijn tijdens het gebruik van isotretinoïne en gedurende een maand nadat de behandeling is beëindigd.

*\* Als de patiënte ouder dan twaalf maar jonger dan 16 jaar is, is tevens de toestemming van de ouders die het gezag over haar uitoefenen of van haar voogd vereist.*

#### Ad 4) Informatiebrochure voor de patiënt

Deze brochure bevat belangrijke informatie over de behandeling met isotretinoïne en instructies voor het gebruik van isotretinoïne door **zowel mannelijke als vrouwelijke patiënten**. Het bevat ook waarschuwingen voor vrouwelijke patiënten in verband met de zwangerschap. Deze brochure dient vóór de eerste keer dat isotretinoïne wordt voorgeschreven aan de patiënt te worden overhandigd. De patiënt moet worden duidelijk gemaakt dat hij/zij de brochure moet bewaren en deze tijdens de behandeling regelmatig moet raadplegen.

#### Ad 5) Richtlijnen voor het verstrekken van isotretinoïne

Deze richtlijnen zijn voornamelijk bedoeld voor apothekers. Hierin wordt het “Programma ter voorkoming van zwangerschap” (ZPP) beschreven met de nadruk op de verstrekkingbeperkingen.

## **Gebruik van het “Programma ter voorkoming van zwangerschap” (ZPP)**

Als voorschrijvend arts moet u de volgende stappen uitvoeren om conform het (ZPP) te handelen.

1. Lees de richtlijnen voor het voorschrijven;
2. Gebruik de checklist voor het voorschrijven van isotretinoïne aan vrouwelijke patiënten.
3. Controleer of de patiënt aan de voorschrijfcriteria voldoet;
4. Geef de patiënt:
  - de informatiebrochure voor de patiënt
  - het bevestigingsformulier voor vrouwelijke patiënten
5. Bewaar het getekende bevestigingsformulier voor vrouwelijke patiënten

**PROGRAMMA TER VOORKOMING VAN ZWANGERSCHAP  
ZOALS VASTGESTELD DOOR DE EUROPESE COMMISSIE**

Dit geneesmiddel is **TERATOGEEN**.

Isotretinoïne is gecontraïndiceerd bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd, tenzij aan alle volgende voorwaarden van het “Programma ter voorkoming van zwangerschap” wordt voldaan:

- de patiënte heeft ernstige acne (zoals nodulaire acne of acne conglobata of acne met het risico van blijvende littekens), die resistent is tegen een adequate kuur met een standaardtherapie met systemische antibiotica en topische behandeling;
- de patiënte begrijpt het teratogene risico;
- de patiënte begrijpt de noodzaak van een strenge maandelijkse controle;
- de patiënte begrijpt en accepteert de noodzaak van doorlopende, effectieve anticonceptie gedurende 1 maand voorafgaand aan de behandeling, tijdens de behandeling en gedurende 1 maand na beëindiging van de behandeling. Er dienen tenminste 1 maar bij voorkeur 2 aanvullende anticonceptiemethoden te worden toegepast, waaronder een barrièremethode;
- de patiënte moet alle adviezen aangaande anticonceptie opvolgen, ook in geval van amenorroe;
- de patiënte moet in staat zijn effectieve anticonceptie maatregelen in acht te nemen;
- de patiënte is geïnformeerd over en begrijpt de mogelijke consequenties van zwangerschap en de noodzaak om snel een dokter te raadplegen als er een risico van zwangerschap bestaat;
- de patiënte begrijpt de noodzaak van en accepteert het ondergaan van een zwangerschapstest voorafgaand aan, tijdens de behandeling en 5 weken na beëindiging van de behandeling;
- de patiënte heeft verklaard dat ze de gevaren en de noodzakelijke voorzorgen samenhangend met het gebruik van isotretinoïne heeft begrepen.

Deze voorwaarden betreffen ook vrouwen die momenteel niet seksueel actief zijn tenzij de voorschrijver duidelijke redenen heeft die er op wijzen dat er geen zwangerschapsrisico bestaat.

De voorschrijver moet zich ervan overtuigen dat:

- de patiënte voldoet aan de eisen van het bovengenoemde “Programma ter voorkoming van zwangerschap”, waarbij een bevestiging dat zij over voldoende begripsvermogen beschikt;
- de patiënte de voorwaarden van het “Programma ter voorkoming van zwangerschap” kent en begrijpt;
- de patiënte tenminste één en bij voorkeur twee anticonceptiemethoden, waarbij een barrièremethode, gedurende ten minste 1 maand voorafgaand aan de behandeling heeft toegepast en dat effectieve anticonceptie wordt voortgezet tijdens de behandeling en gedurende ten minste 1 maand na beëindiging van de behandeling;
- de zwangerschapstesten negatief zijn voorafgaand aan, tijdens de behandeling en 5 weken na beëindiging van de behandeling. De data en de uitkomsten van de zwangerschapstesten dienen te worden vastgelegd.

Anticonceptie

Vrouwelijke patiënten moeten worden voorzien van begrijpelijke informatie over zwangerschapspreventie en moeten worden verwezen voor anticonceptieadvies als zij nog geen anticonceptie toepassen.

Voor vrouwen die mogelijk het risico lopen zwanger te raken, geldt een minimale vereiste dat zij ten minste 1 effectieve anticonceptiemethode toepassen. Bij voorkeur dient de patiënte 2 aanvullende anticonceptiemethoden toe te passen, waaronder een barrièremethode. De anticonceptie moet gedurende ten minste 1 maand na beëindiging van de behandeling worden voortgezet, zelfs bij patiënten met amenorroe.

### Zwangerschapstest

In overeenstemming met de lokale praktijk wordt aanbevolen zwangerschapstesten met een minimum gevoeligheid van 25 mIU/ml onder medische supervisie binnen de eerste 3 dagen van de menstruatiecycclus als volgt te gebruiken:

#### *1. Voorafgaand aan de behandeling*

Om mogelijke zwangerschap voorafgaand aan het begin van de anticonceptie uit te sluiten, wordt aanbevolen om onder medische supervisie een initiële zwangerschapstest uit te voeren en de datum en uitslag vast te leggen. Bij patiënten zonder een regelmatige menstruatie dient het tijdstip van deze zwangerschapstest mede bepaald te worden door de seksuele activiteit van de patiënte en de test moet uitgevoerd worden ongeveer 3 weken nadat de patiënte voor het laatst onbeschermd gemeenschap heeft gehad. De voorschrijver moet de patiënte instrueren over anticonceptie.

Er dient in de drie dagen voorafgaand aan het consult waarin isotretinoïne wordt voorgeschreven ook een medisch begeleide zwangerschapstest te worden uitgevoerd. Het voorschrijven dient te worden uitgesteld tot het moment dat de patiënte ten minste 1 maand effectieve anticonceptie heeft gebruikt. Deze test moet zekerheid geven dat de patiënte niet zwanger is wanneer de behandeling met isotretinoïne begint.

#### *2. Vervolgconsulten*

Vervolgconsulten dienen met intervallen van 28 dagen te worden gehouden. In overeenstemming met de lokale praktijk dient te worden bepaald of een onder medische supervisie herhaalde zwangerschapstest elke maand nodig is, waarbij de seksuele activiteit en het recente menstruele verleden (abnormale menstruatie, overgeslagen menstruaties of amenorroe) van de patiënte in aanmerking dienen te worden genomen. Waar geïndiceerd, dient de vervolg-zwangerschapstest op de dag van het consult of binnen de drie dagen voorafgaand aan het consult te worden uitgevoerd.

#### *3. Einde van de behandeling*

Vijf weken na het beëindigen van de behandeling dient de vrouw een laatste zwangerschapstest te ondergaan om zwangerschap uit te sluiten.

### Beperkingen bij het voorschrijven en verstrekken

Voorschriften met isotretinoïne voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen tot 30 dagen beperkt te blijven en voor voortzetting van de behandeling is een nieuw voorschrift nodig. Bij voorkeur dienen de zwangerschapstest, het voorschrijven en het verstrekken van isotretinoïne op dezelfde dag plaats te vinden. Het verstrekken van isotretinoïne dient binnen maximaal 7 dagen na het uitschrijven van het recept te geschieden.

### Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap is een absolute contraïndicatie bij de behandeling met isotretinoïne. Als ondanks deze voorzorgen toch zwangerschap optreedt tijdens de behandeling met

isotretinoïne of in de daarop volgende maand, bestaat er een groot risico van zeer ernstige en ingrijpende misvormingen bij de foetus.

De foetale misvormingen, gerelateerd aan de blootstelling aan isotretinoïne, omvatten afwijkingen van het centraal zenuwstelsel (hydrocephalus, cerebellaire misvorming/afwijking, microcefalie), faciale dysmorfie, gespleten gehemelte, afwijkingen aan het uitwendige oor (afwezigheid van het uitwendige oor, kleine of afwezige uitwendige gehoorgangen), oogafwijkingen (microftalmie), cardiovasculaire afwijkingen (conotruncale misvormingen zoals tetralogie van Fallot, transpositie van grote vaten, septumdefecten), afwijking van de thymus en bijschildklier. Ook is het risico op een spontane abortus verhoogd.

Als zwangerschap optreedt bij een vrouw die behandeld wordt met isotretinoïne, moet de behandeling worden gestaakt en de patiënte moet voor evaluatie en advies verwezen worden naar een arts, die gespecialiseerd is in of ervaring heeft in teratologie.

## AANVULLENDE INFORMATIE

Mocht er ondanks alle genomen voorzorgsmaatregelen toch een zwangerschap optreden bij een vrouw die met Isotretinoïne A wordt of recent werd behandeld, dan verzoeken wij u dringend dit zowel aan het Lareb als aan Apothecon BV te melden (tel: 0342 426 120).

Voor meer vragen of meer informatie over bovenstaande kunt u contact opnemen met:

Apothecon BV  
Postbus 324  
3770 AH Barneveld  
tel. 0342 426 120  
[info@apothecon.nl](mailto:info@apothecon.nl)