

GENEESMIDDELEN DIE UIT DE HANDEL ZIJN GENOMEN OMWILLE VAN ONGEWENSTE EFFECTEN: ENKELE REFLECTIES

De laatste jaren zijn, ook in België, een aantal geneesmiddelen uit de handel genomen. Dit gebeurt soms om commerciële redenen, maar dikwijls omwille van ongewenste effecten. In dit artikel wordt daarover gereflecteerd. Het is duidelijk dat vooral in de eerste jaren na commercialisering, maar ook in een latere fase, aandacht voor het optreden van ongewenste effecten noodzakelijk is.

Het komt voor dat een geneesmiddel op een bepaald ogenblik niet meer beschikbaar is. Dit kan meerdere oorzaken hebben. Soms gaat het om productieproblemen, en is de onbeschikbaarheid slechts tijdelijk. Soms neemt de firma het geneesmiddel uit de handel om commerciële redenen; denken we maar aan het verdwijnen meerdere jaren geleden van hydrochloorthiazide en trimethoprim als monopreparaten (ze kunnen wel nog magistraal worden voorgeschreven). In dit artikel wordt aandacht besteed aan geneesmiddelen die omwille van ongewenste effecten uit de handel genomen worden, dit op initiatief van de firma of na een beslissing van de gezondheidsinstanties. In de tabel op pagina 92 wordt een lijst gegeven van geneesmiddelen die sinds 2001 in België uit de handel zijn genomen omwille van ongewenste effecten.

Enkele reflecties

- Ongewenste effecten komen vaak pas na commercialisering aan het licht. Pas dan wordt het geneesmiddel op grote schaal en voor lange tijd gebruikt, buiten de goed gecontroleerde omstandigheden van de klinische studies uitgevoerd in voorbereiding van de registratie (bv. ook bij patiënten met onderliggend lijden en met risico van interacties, die waren uitgesloten voor de klinische studies vóór commercialisering).

- Een aantal geneesmiddelen werd reeds

in de eerste jaren na commercialisering in België uit de handel genomen; voor lumiracoxib en rimonabant was dit zelfs binnen het jaar. Bijzondere aandacht voor het optreden van ongewenste effecten voor recent gecommercialiseerde geneesmiddelen is dan ook aangewezen; om deze reden worden in het Repertorium de geneesmiddelen met een nieuw actief bestanddeel gedurende de eerste drie jaren na commercialisering aangeduid met het symbool ▼.

- Voor een aantal geneesmiddelen vermeld in de tabel waren er reeds signalen van ernstige ongewenste effecten bij de klinische studies uitgevoerd vóór commercialisering, of waren er reeds belangrijke contra-indicaties op het ogenblik van de commercialisering, bv. voor rimonabant (contra-indicatie bij patiënten met depressie), voor sibutramine (contra-indicatie bij patiënten met cardiovasculair lijden), voor rosiglitazon (contra-indicatie bij patiënten met hartfalen).

- Voor sommige geneesmiddelen werden in de jaren vóór de terugtrekking reeds beperkingen opgelegd. Dit was het geval bv. voor cisapride (aflevering onderworpen aan bepaalde voorwaarden in 2003 en 2005, zie Folia februari 2003 en februari 2005), voor benzbromaron (beperking van de indicatie in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) tot tweedekezemiddel in 2002, zie Folia de-

Geneesmiddelen die sinds 2001 in België uit de handel zijn genomen omwille van ongewenste effecten

Jaar van terugtrekking	Jaar van commercialisering	Geneesmiddel	Reden van terugtrekking
2001	< 1987	Meerdere amfetamine-derivaten*	Pulmonale hypertensie [Folia november 1999, april 2002 en september 2006]
2001	1999	Cerivastatine (Cholstat®, Lipobay®)	Rhabdomyolyse [Folia september 2001]
2002	< 1987	Fenylpropranolamine (Nasapert®, Sinutab® oude samenstelling)	Cerebrale bloedingen [Folia december 2000 en april 2004]
2003 (associatie in 2007)	< 1987	Benzbromaron (Desuric®; + allopurinol Comburic®)	Hepatotoxiciteit [Folia december 2007]
2004	2000	Rofecoxib (Vioxx®, VioxxDolor®)	Cardiovasculaire events [o.a. Folia november 2004]
2005	< 1987	Thioridazine (Melleril®)	QT-verlenging en “torsades de pointes” [“Goed om te weten” van 27/01/05]
2005	2004	Valdecoxib (Bextra®)	Cardiovasculaire events en ernstige huidreacties [Folia mei 2005]
2006	< 1987	Efedrine per os (meerdere specialiteiten)	Cardiovasculaire en centrale ongewenste effecten [Folia april 2004 en april 2006]
2007	< 1987	Clobutinol (Silomat®)	QT-verlenging en “torsades de pointes” [Folia oktober 2007]
2007	< 1987	Aprotinine (Trasylol®)	Verhoogde mortaliteit [Folia december 2007]
2007	1993 of 1994	Veralipride (Agregal®)	Centrale ongewenste effecten [Folia oktober 2007]
2007	1996	Nimesulide (Mesulid®)	Hepatotoxiciteit [Folia november 2007 en februari 2008]
2007	2007	Lumiracoxib (Prexigem®)	Hepatotoxiciteit [Folia september 2007 en december 2007]
2008	2008	Rimonabant (Acomplia®)	Psychiatrische ongewenste effecten [Folia november 2008 en december 2008]
2010	2001	Sibutramine (Reductil®)	Cardiovasculaire events [Folia februari 2010]
2010	2001	Rosiglitazon (Avandia®; + metformine Avandamet®)	Cardiovasculaire events [Folia oktober 2010]
2011	< 1987	Dextropropoxyfeen (Depronal®; + paracetamol Algophene®)	Ernstige toxiciteit bij overdosering [Folia november 2010 en februari 2011]
2011	1989 of 1990	Cisapride (Prepulsid®)	QT-verlenging en “torsades de pointes” [Folia juli 2011]
2011	< 1987	Bufloamedil (Loftyl®)	Cardiale en neurologische ongewenste effecten [Folia juli 2011]

* De amfetaminederivaten fenfluramine (Fentrate®, Ponderal®) en dexfenfluramine (Isomeride®) werden in 1997 teruggetrokken van de markt omwille van risico van pulmonale hypertensie en hartkleplijden [zie Folia oktober 1997]

cember 2002), voor buflomedil (terugtrekking van de hooggedoseerde vormen in 2007, zie Folia februari 2007 en augustus 2007) en voor rosiglitazon (toevoeging aan de SKP in 2008 van contra-indicatie bij patiënten met acuut coronair syndroom en waarschuwing i.v.m. gebruik bij patiënten met ischemisch hartlijden).

- Bij de beslissing tot terugtrekking is vanzelfsprekend de risico-batenverhouding belangrijk: bv. voor sibutramine en rimonabant is het beperkt klinisch voordeel, naast het vinden van ongewenste effecten, een belangrijk element geweest bij de beslissing tot terugtrekking.

- Voor meerdere van deze geneesmiddelen stelt men zich de vraag waarom het zo lang geduurd heeft vooraleer ze teruggetrokken werden.

- In de commentaren en editoria's in de medische tijdschriften die volgden op de terugtrekking van bijvoorbeeld rosiglitazon wordt opgeroepen tot verbetering van het registratie- en geneesmiddelenbewakingsbeleid.

P.S. Bij deze reflecties denkt men zeker aan het probleem van benfluorex. Benfluorex is een amfetaminederivaat verwant met (dex) fenfluramine, en werd in 2009 in Frankrijk uit de handel genomen omwille van pulmonale hypertensie (benfluorex was in Frankrijk beschikbaar o.a. onder de specialiteitsnaam Mediator®, maar was nooit gecommercialiseerd in België). Er waren nochtans aanhoudende signalen van het induceren van pulmonale hypertensie sinds eind jaren '90.

Nota

De referenties zijn te vinden bij het artikel op onze website www.bcfi.be

[Vervolg van pagina 99]

Zoals vermeld in de Folia van september 2009 is het belangrijk om bij vaccinatiecampagnes de ongewenste effecten van dichtbij te volgen, vooral wanneer een vaccin onder tijdsdruk ter beschikking wordt gesteld, zoals dit het geval was met het vaccin tegen het pandemische H1N1-influenzavirus. Het is raadzaam om op het ogenblik dat de diagnose van narcolepsie wordt gesteld, zelfs indien recent, na te gaan of de patiënt gevaccineerd werd met

Pandemrix® en wanneer de symptomen voor het eerst optraden; de symptomen zijn immers maar sluimerend aanwezig, en de diagnose van narcolepsie wordt soms pas laat gesteld. Indien Pandemrix® was toegediend, is het nuttig dit te melden aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking.

[meer info via www.ema.europa.eu; zoekterm: Pandemrix]