

# Widerruf der Zulassung von gewissen Pestwurz-haltigen Arzneimitteln

Swissmedic, Schweizerisches Heilmittelinstitut

Swissmedic, Schweizerisches Heilmittelinstitut, hat im Frühjahr 2002 wegen des Risikos schwerwiegender Leberschädigungen im Zusammenhang mit Pestwurz-haltigen Arzneimitteln ein Überprüfungsverfahren eröffnet. Damals lagen Swissmedic drei Fälle aus Deutschland vor. In der Schweiz wird der gleiche Spezialextrakt aus Pestwurz-Wurzeln in den Präparaten Petadolor und Dolomed der Firma Bioforce eingesetzt.

Im Rahmen dieses Überprüfungsverfahrens wurden von Swissmedic in einem ersten Schritt für alle Pestwurz-haltigen Arzneimittel risikomindernde Massnahmen verfügt, namentlich die Ergänzung von Vorsichtsmassnahmen in der Arzneimittelinformation und eine engmaschige Überwachung der Präparate insbesondere in bezug auf neue Nebenwirkungsmeldungen. Die Fachkreise wurden durch entsprechende Publikationen im *Swissmedic Journal* Juni 2002 und in den Fachzeitschriften der Ärzte [1], Apotheker und Drogisten über das Risiko schwerwiegender Leberschädigungen durch Pestwurz-haltige Arzneimittel informiert.

Bis heute haben sich die Berichte aus Deutschland über die Leberschädigungen im Zusammenhang mit Pestwurz-haltigen Arzneimitteln auf sechs Fälle erhöht. Alle schwerwiegenden Nebenwirkungen standen dabei mit demselben Extrakt in Verbindung. Im gleichen Zeitraum führten zudem aktuelle Qualitätsprobleme und eine Überschreitung der Pyrrolizidinalkaloidgrenzwerte bei dem erwähnten CO<sub>2</sub>-Wurzelextrakt sowohl in der Schweiz als auch in Deutschland zu zwei Chargenrückrufen der betroffenen Präparate [2]. Aufgrund der Zunahme der Meldungen, ihrer Verdichtung auf ein bestimmtes Präparat (bzw. einen bestimmten Pestwurzextrakt) und der Schwere der Leberschädigung hat Swissmedic für die betroffenen Präparate mit dem von Bioforce verwendeten CO<sub>2</sub>-Wurzelextrakt eine Gesamt-Nutzen-Risiko-Reevaluation vorgenommen und danach die weitere Zulassung widerrufen.

## Zusammenfassende Beurteilung

- Die toxikologischen Daten geben Hinweise auf ein relevantes Organschädigungspotential des verwendeten speziellen CO<sub>2</sub>-Wurzelextraktes aus Pestwurz.
- Die gemeldeten Leberschädigungen sind selten, aber schwerwiegend (bei allen gemeldeten Beobachtungen Ikterus als Zeichen einer ausgeprägten Leberschädigung) und sie traten bei den vorgeschriebenen Dosen und der empfohlenen Therapiedauer auf.
- Der Zusammenhang von Leberschädigungen mit der Anwendung von Petadolor/Dolomed wurde auch unter Einbezug von externen Experten durch Swissmedic in allen Fällen als möglich bis wahrscheinlich beurteilt.
- Der Mechanismus und die verantwortlichen Inhaltsstoffe sind nicht bekannt und der Verlauf der Leberschädigungen ist nicht vorhersehbar, so dass weitere Massnahmen – wie z.B. eine regelmässige Kontrolle der Leberwerte u.a. – die Sicherheit der Anwendung der erwähnten Präparate nicht gewährleisten.

Aufgrund der nicht-vitalen Indikation und der Tatsache, dass zur Prophylaxe der Migräne Alternativen zur Verfügung stehen, fällt die Nutzen-Risiko-Evaluation negativ aus. Swissmedic erachtet deshalb die weitere Zulassung der Präparate mit dem CO<sub>2</sub>-Wurzelextrakt als nicht gerechtfertigt. Die Zulassung der Präparate Petadolor, Kapseln (Basis), und Dolomed, Kapseln (Co-Marketing-Präparat), mit den Zulassungsnummern 52180 bzw. 55662 wurde mit Verfügung vom 18. Dezember 2003 widerrufen. Da diese Massnahme aus Gründen der Arzneimittelsicherheit erfolgte, wurde keine Ausverkaufsfrist gewährt.

1 Djonova J, Mathys Badertscher K. Risiko schwerwiegender Leberschädigungen durch Pestwurz-haltige Arzneimittel (Extractum Petasitidis). *Schweiz Ärztezeitung* 2003;84(10):445-6.

2 Bioforce AG. Dolomed, Kapseln 120 Stück (Chargenrückruf). *Schweiz Ärztezeitung* 2003; 84(16):761.

Korrespondenz:  
Swissmedic, Schweizerisches  
Heilmittelinstitut  
Erlachstrasse 8  
CH-3000 Bern 9  
Tel. 031 322 02 11  
Fax 031 322 02 12

Internet: [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch)

# Révocation de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de certains médicaments contenant du pétasite

Swissmedic, l'Institut suisse des produits thérapeutiques

Début 2002, Swissmedic, l'Institut suisse des produits thérapeutiques, a ouvert une procédure de réexamen afin d'évaluer le risque de lésions hépatiques graves lors de la prise de médicaments contenant du pétasite. Swissmedic avait alors eu connaissance de trois cas survenus en Allemagne associés à un extrait spécifique de racines de pétasite, qui entre dans la composition de deux préparations de la société Bioforce commercialisées en Suisse: Petadolor et Dolomed.

Dans le cadre de cette procédure de réexamen, Swissmedic a commencé par ordonner toutes les mesures propres à diminuer les risques liés à la consommation de médicaments à base de pétasite, notamment de compléter les mesures de précaution dans l'information sur les médicaments et de surveiller étroitement ces préparations, en particulier concernant les nouvelles annonces d'effets indésirables. Les milieux spécialisés ont en outre été avertis du risque de lésions hépatiques graves pouvant être causées par les médicaments contenant du pétasite au travers d'articles publiés dans le *Journal Swissmedic* de juin 2002 et dans les revues professionnelles destinées aux médecins [1], pharmaciens et droguistes.

Ce sont aujourd'hui six cas de lésions hépatiques en relation avec des médicaments contenant du pétasite qui ont été rapportés en Allemagne. De plus, les effets indésirables graves étaient tous associés au même extrait. Durant la même période, des défauts de qualité et un dépassement de la teneur maximale en alcaloïdes de la pyrrolizidine dans l'extrait CO<sub>2</sub> de racines de pétasite ont conduit en Suisse et en Allemagne à deux retraits de lots des préparations concernées [2]. En raison de l'augmentation du nombre d'annonces et de leur lien avec une préparation déterminée (respectivement avec un extrait de pétasite déterminé) et de la gravité des lésions hépatiques, Swissmedic a donc décidé d'évaluer le rapport bénéfice/risque global des préparations susmentionnées, qui contiennent toutes deux l'extrait CO<sub>2</sub> de racines utilisé par Bioforce. Au

vu des conclusions de cette évaluation, l'Institut a estimé nécessaire de révoquer leur autorisation de mise sur le marché

## Résumé de l'évaluation

- Les données toxicologiques indiquent que l'extrait CO<sub>2</sub> spécifique de racines de pétasite utilisé possède un potentiel non négligeable de lésion organique.
- Les lésions hépatiques signalées sont rares mais graves (dans tous les cas, la lésion hépatique se manifestait par un ictère prononcé) et ont touché des patients qui ont pris les doses prescrites pendant la durée de traitement recommandée.
- Dans tous les cas, le lien de causalité entre les lésions hépatiques et la prise de Petadolor/Dolomed a été jugé possible voire probable par Swissmedic et les experts externes auxquels l'Institut a fait appel.
- Le mécanisme, ainsi que les composants responsables étant inconnus et l'évolution des lésions hépatiques étant imprévisible, aucune autre mesure (p.ex. un bilan hépatique régulier) ne pourrait garantir la sécurité d'emploi de ces préparations.

Eu égard au fait que l'indication n'est pas vitale et que des traitements alternatifs existent pour prévenir les migraines, l'évaluation du rapport bénéfice/risque s'avère négative. Swissmedic estime donc injustifié de maintenir l'autorisation de mise sur le marché des préparations à base d'extrait CO<sub>2</sub> de racines de pétasite. Aussi les AMM des préparations Petadolor, capsules (préparation de base), et Dolomed, capsules (préparation en co-marketing), dont les numéros d'autorisation sont respectivement 52180 et 55 662, sont-elles révoquées par décision du 18 décembre 2003. Cette mesure étant prise afin de garantir la sécurité d'emploi des médicaments, aucun délai de liquidation des stocks n'était accordé.

1 Djonova J, Mathys Badertscher K. Médicaments contenant du pétasite (Extractum Petasitidis): risque de lésions hépatiques graves. *Bull Méd Suisses* 2003;84(10):447-8.

2 Bioforce SA. Dolomed, emballages à 120 capsules. *Bull Méd Suisses* 2003;84(16):761.

Korrespondenz:  
Swissmedic, l'Institut suisse des produits thérapeutiques  
Erlachstrasse 8  
CH-3000 Berne 9  
Tél. 031 322 02 11  
Fax 031 322 02 12

Internet: [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch)