

Saint-Denis, le 19 mai 2009

COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE

Compte rendu de la réunion du mardi 24 mars 2009

Étaient présents :

Membres de la Commission nationale de pharmacovigilance :

M. MERLE (président)
Mme LAINE-CESSAC (vice-présidente)
Mme KREFT-JAIS (représentante de la Direction Générale de l'Afssaps)
Mme BOUXIN-METRO (représentant de l'INSERM)
M. ANDREJAK
Mme AUTRET-LECA
Mme BAGHERI-CHARABIANI (suppléante de M. ESCHALIER)
Mme BARBAUD
M. BERNARD
Mme BOURRET
M. CARLIER
M. CARON
Mme CARPENTIER (suppléante de Mme JOUAN-FLAHAULT)
Mme DELARRE DE LA DORIE-LEROY (suppléante de M. ANDRES)
M. DRICI
M. FARINOTTI
M. GIROUD
M. JACQUES
M. LIEVRE
Mme LOBATO DE FARIA
Mme MIREMONT-SALAME (suppléante de Mme FOURRIER-REGLAT)
M. RATINEY
M. SADEG (suppléant de Mme JOLLIET)
M. SAINT-PIERRE
M. SAVIUC
M. SMADJA
M. VIAL
M. WESTPHAL (suppléant de M. PELLETIER)

Experts présents :

Mme BOYER
M. DUBUS
Mme JEAN-PASTOR
Mme LEBRUN-VIGNES
M. MONTASTRUC

Membres suppléants présents :

M. GOULLE
Mme PERAULT-POCHAT
M. VAN AMERONGEN

LABORATOIRES

PFIZER : CHAMPIX® (varénicline) : Bilan actualisé des données de pharmacovigilance

BIOGARAN : Suivi national de la fluoxétine (Prozac® et génériques) : données chez l'enfant un an après l'extension d'indication

BOUCHARA RECORDATI: Suivi national de la fluoxétine (Prozac® et génériques) : données chez l'enfant un an après l'extension d'indication

EG LABO – Eurogénériques: Suivi national de la fluoxétine (Prozac® et génériques) : données chez l'enfant un an après l'extension d'indication

LILLY SAS: Suivi national de la fluoxétine (Prozac® et génériques) : données chez l'enfant un an après l'extension d'indication

MYLAN SAS/QUALIMED: Suivi national de la fluoxétine (Prozac® et génériques) : données chez l'enfant un an après l'extension d'indication

RATIOPHARM: Suivi national de la fluoxétine (Prozac® et génériques) : données chez l'enfant un an après l'extension d'indication

SANDOZ: Suivi national de la fluoxétine (Prozac® et génériques) : données chez l'enfant un an après l'extension d'indication

SANOFI AVENTIS: Suivi national de la fluoxétine (Prozac® et génériques) : données chez l'enfant un an après l'extension d'indication

ZYDUS France: Suivi national de la fluoxétine (Prozac® et génériques) : données chez l'enfant un an après l'extension d'indication

LILLY SAS : Présentation des données de consommation du pergolide (Celance®) à la suite de l'enquête sur les valvulopathies cardiaques.

BMS : Enquête sur les effets indésirables des spécialités mucolytiques chez le nourrisson de moins de 2 ans.

BOUCHARA RECORDATI : Enquête sur les effets indésirables des spécialités mucolytiques chez le nourrisson de moins de 2 ans.

EG LABO – Eurogénériques: Enquête sur les effets indésirables des spécialités mucolytiques chez le nourrisson de moins de 2 ans.

INNOTECH INTERNATIONAL: Enquête sur les effets indésirables des spécialités mucolytiques chez le nourrisson de moins de 2 ans.

MC NEIL: Enquête sur les effets indésirables des spécialités mucolytiques chez le nourrisson de moins de 2 ans.

MYLAN SAS/QUALIMED: Enquête sur les effets indésirables des spécialités mucolytiques chez le nourrisson de moins de 2 ans.

PIERRE FABRE MEDICAMENT: Enquête sur les effets indésirables des spécialités mucolytiques chez le nourrisson de moins de 2 ans.

RATIOPHARM : Enquête sur les effets indésirables des spécialités mucolytiques chez le nourrisson de moins de 2 ans.

SANDOZ : Enquête sur les effets indésirables des spécialités mucolytiques chez le nourrisson de moins de 2 ans.

SANOFI AVENTIS: Enquête sur les effets indésirables des spécialités mucolytiques chez le nourrisson de moins de 2 ans.

TEVA CLASSICS: Enquête sur les effets indésirables des spécialités mucolytiques chez le nourrisson de moins de 2 ans.

THERABEL LUCIEN PHARMA: Enquête sur les effets indésirables des spécialités mucolytiques chez le nourrisson de moins de 2 ans.

ZAMBON France: Enquête sur les effets indésirables des spécialités mucolytiques chez le nourrisson de moins de 2 ans.

ZYDUS France : Enquête sur les effets indésirables des spécialités mucolytiques chez le nourrisson de moins de 2 ans.

GESTION DES CONFLITS D'INTERETS

Une situation de conflit d'intérêt majeur concernant deux points à l'ordre du jour (la fluoxétine et les spécialités mucolytiques) a été déclarée et évaluée préalablement à la séance de la Commission nationale de pharmacovigilance. Monsieur Alain SAINT-PIERRE (membre suppléant du représentant de l'Académie nationale de Pharmacie) ayant déclaré des liens durables avec le laboratoire Sanofi-Aventis, a quitté la séance lors du traitement des dossiers concernés.

TABLE DES MATIERES

I – ADOPTION DU COMPTE-RENDU DU 27/01/2009.....	7
II - SUIVI NATIONAL DE CHAMPIX® (VARENICLINE) : BILAN A 22 MOIS.....	8
III - FLUOXETINE (PROZAC® ET GENERIQUES) CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT- BILAN DU SUIVI NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE (CRPV DE BORDEAUX).....	12
IV - POINT SUR L'UTILISATION DU PERGOLIDE – SUIVI APRES LES MODIFICATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE – CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE DE TOULOUSE.....	14
V - ENQUETE OFFICIELLE DE PHARMACOVIGILANCE SUR LES EFFETS INDESIRABLES DES SPECIALITES MUCOLYTIQUES CHEZ LE NOURRISSON DE MOINS DE DEUX ANS	17

I – ADOPTION DU COMPTE-RENDU DU 27/01/2009

Le compte-rendu de la séance du 27 janvier 2009 a été adopté avec les modifications suivantes :

II- suivi national des effets indésirables de Prévenar® (vaccin pneumococcique heptavalent) :

Page 7, ligne 44 : Rajouter ... (4,9% pour une fréquence attendue de 48,1/100 000)...

Page 8, ligne 9 : Rajouter : **Toutefois**, le nombre de morts subites...

Par ailleurs, la commission a observé une minute de silence en hommage à Monsieur François Coignard, membre titulaire, décédé.

II - SUIVI NATIONAL DE CHAMPIX® (VARENICLINE) : BILAN A 22 MOIS

1 – Introduction

Nom commercial	CHAMPIX®
DCI	varénicline
Forme pharmaceutique	comprimé pelliculé 0,5 mg et 1 mg
Classe pharmacologique	Agoniste partiel des récepteurs nicotiniques
Procédure d'enregistrement	Européenne centralisée (DK)
Titulaire de l'AMM	Pfizer

Nom du CRPV rapporteur : CRPV de Paris-Pitié-Salpêtrière

La varénicline est un agoniste partiel des récepteurs nicotiniques, indiqué dans le sevrage tabagique chez l'adulte. L'administration de CHAMPIX® doit débuter 1 à 2 semaines avant la date fixée pour arrêter de fumer. La dose recommandée est de 1 mg x 2/jour après 1 semaine d'augmentation posologique. La durée d'une cure de CHAMPIX® est de 12 semaines. Le produit est commercialisé en France depuis le 12 février 2007, uniquement sur prescription médicale.

Un plan de gestion des risques a été instauré au niveau européen. De plus, en France, un suivi national de pharmacovigilance a été mis en place et confié au CRPV de Paris-Pitié-Salpêtrière.

En raison de la survenue de cas de troubles de l'humeur, d'idées suicidaires et de tentatives de suicide, une modification du RCP et de la notice a été décidée au niveau européen. Cette décision a été accompagnée d'un communiqué de presse de l'Afssaps (17 décembre 2007), dans lequel il est précisé que la relation de causalité n'était pas établie entre la prise du médicament et ces symptômes, ceux-ci pouvant apparaître au cours du sevrage tabagique indépendamment de toute prise médicamenteuse. Le RCP et la notice de CHAMPIX® ont été renforcés au cours de l'année 2008 et un nouveau communiqué de presse a été publié par l'Afssaps (8 juillet 2008), mettant en garde les prescripteurs sur le risque de survenue d'humeur dépressive, d'idées suicidaires ou de modifications du comportement chez des patients en cours de sevrage tabagique.

2 – Méthodologie

L'ensemble des cas notifiés au laboratoire a été transmis au CRPV de Paris-Pitié-Salpêtrière. Chaque cas grave a été requalifié en grave ou non grave et imputé par le CRPV.

Cette analyse a inclus également l'ensemble des cas notifiés aux CRPVs. Les doublons ont été identifiés.

3 – Résultats

Durant la période de suivi (du 12 février 2007 au 30 novembre 2008), 2 217 cas ont été notifiés au laboratoire Pfizer et au réseau des CRPV, dont 260 cas graves. Il est à noter que 15 observations graves notifiées au laboratoire proviennent de patients ou de non professionnels de santé.

Synthèse des cas graves

	Total
Nombre d'observations graves dont	260
Décès	16
Hospitalisation ou prolongation	131
Mise en jeu du pronostic vital	38
Autres situations médicales graves :	70
<i>dont idées suicidaires</i>	64
Grossesse (fausse-couche)	4
Incapacité	1
Troubles psychiatriques graves dont	142
Tentatives de suicide	35
Idées suicidaires	67
Suicides	8
Autres troubles psychiatriques	32
Appareil cardiovasculaire dont	35
Angor/spasme coronaire/syndrome coronaire aigu	9
Infarctus du myocarde	10
Trouble du rythme/fréquence cardiaque/arrêt cardiaque/syncope	9
Autre	7
Système nerveux central et périphérique dont	26
Epilepsie/convulsion	7
Perte de connaissance +/- amnésie	6
Autre	13
Système gastro-intestinal	12
Troubles hépatiques	6
Peau et annexes	7
Métabolisme - système endocrinien	2
Fausses couches	4
Autres	27

Les cas de décès font suite à huit suicides, trois infarctus du myocarde, deux arrêts cardiaques, un accident vasculaire cérébral, une embolie pulmonaire et une suspicion d'ischémie mésentérique.

Les effets psychiatriques représentent 55 % des effets graves. L'analyse de ces cas ne révèle aucun antécédent psychiatrique pour respectivement 40 % (14) des cas de tentatives de suicide, 49 % (33) des cas d'idées suicidaires et les huit cas de suicide. Les délais de survenue de ces troubles sont variables et se répartissent tout au long du traitement. Seuls quelques cas sont survenus après l'arrêt du traitement. La plupart des patients ayant développé des troubles psychiatriques graves ne présentaient pas d'antécédents psychiatriques connus avant la prise de CHAMPIX®. Plus de 50 % des patients avaient totalement arrêté ou fortement diminué leur consommation de tabac au moment de la survenue des effets indésirables.

Ces données ne permettent pas de mettre en évidence de facteur de risque de comportement suicidaire.

Synthèse des cas non graves

Par ailleurs, au 30 novembre 2008, 1 936 cas non graves ont été analysés (issus des CRPV, du laboratoire ou de la requalification des cas graves du laboratoire). Ces notifications rapportent environ 4 000 effets indésirables dont :

- 24 % d'effets indésirables gastro-intestinaux
- 24 % d'effets indésirables psychiatriques
- 12 % d'effets indésirables neurologiques
- 12 % d'altérations de l'état général
- 5 % d'effets indésirables cutanés
- 3 % d'effets indésirables musculaires ou ostéo-articulaires
- 3 % d'effets indésirables cardiovasculaires
- 2 % d'effets indésirables métaboliques ou endocriniens
- 0,3 % d'effets indésirables hépatiques.

Manifestations survenues après l'arrêt de CHAMPIX®

Parmi les cas graves rapportés, 18 peuvent évoquer des « manifestations d'arrêt » ou des « sevrages » après l'arrêt de CHAMPIX®. Il s'agit le plus souvent de manifestations psychiatriques.

Le délai de survenue est inconnu dans 1 cas, inférieur à 15 jours dans 9 cas et supérieur à 15 jours dans les autres cas (rendant peu compatible le diagnostic de manifestation d'arrêt).

Suspensions d'interaction médicamenteuse

Treize observations mentionnent une suspicion d'« interaction » médicamenteuse dont 4 graves : 5 cas avec des AVK (augmentation de l'INR), 2 cas avec des statines (myalgies et augmentation des CPK), 2 cas avec la buprénorphine (1 sevrage aux opiacés et 1 dépression), 1 cas avec la paroxétine (dépression), 1 cas avec des antidiabétiques oraux (déséquilibre du diabète), 1 cas avec DIANTALVIC® (sommolence et vertiges), 1 cas avec la méladinine (augmentation de la photosensibilité).

A ces observations peuvent s'ajouter 2 autres, concernant des patients sous lithium décompensant leur psychose maniacodépressive à l'adjonction de CHAMPIX®.

Néanmoins, toutes ces observations sont insuffisamment documentées pour évaluer précisément le rôle de CHAMPIX®.

Taux de notification

Au cours de la période considérée (jusqu'à fin novembre 2008), il a été estimé que 638 023 patients ont été exposés à la varénicline. Le taux de notification des cas graves jusqu'au 30 novembre 2008 est de 4/10 000. Le taux de notification des effets psychiatriques graves est de 2,2/10 000 et l'incidence des notifications de suicide de 0,12/10 000.

4 – Point sur les dernières conclusions européennes

En janvier 2009, le *Scientific Advisory Group* (SAG) du Comité des médicaments à usage humain de l'Agence européenne a revu les données disponibles concernant les troubles psychiatriques. Il a conclu qu'elles ne remettaient pas en cause le rapport bénéfices/risques de ce médicament et que l'information disponible pour les professionnels de santé était adéquate.

Néanmoins, la lisibilité de l'information destinée aux patients doit être évaluée. Par ailleurs, des études cliniques et épidémiologiques sur les effets dépressifs et suicidaires devront être envisagées.

5 – Discussion et conclusion du rapporteur

Au 30 novembre 2008, le taux de notification des effets indésirables sous CHAMPIX® en France est stable par rapport aux bilans précédents (34/10 000 vs 37/10 000 en mars 2008).

De même, le taux de notification des effets graves est stable (4/10 000 vs 3,7/10 000 fin mars 2008).

Les effets psychiatriques représentent 55 % des effets graves notifiés. Leur taux de notification a augmenté légèrement (2,2/10 000 vs 1,92/10 000 fin mars 2008). Il ne semble pas y avoir eu d'effet majeur du communiqué de presse de juillet 2008 sur la notification, contrairement au premier communiqué de décembre 2007.

Dans 78 % des cas d'effets indésirables psychiatriques graves, il s'agit de manifestations suicidaires (idées suicidaires, tentatives de suicide et suicides). Les manifestations suicidaires concernent pour une part importante des patients sans antécédent connu de troubles psychiatriques. Les données recueillies dans ce suivi national ne permettent pas de distinguer le rôle du sevrage tabagique de celui de CHAMPIX® dans la survenue de ces manifestations.

Hormis les effets psychiatriques, il n'existe pas de signal particulier portant sur les autres effets indésirables. Après les troubles psychiatriques, les effets gastro-intestinaux sont les plus fréquemment rapportés, suivis des effets neurologiques et des troubles de l'état général.

Compte-tenu du profil de sécurité mis en évidence lors de ce bilan, le CRPV rapporteur propose de poursuivre le suivi national de CHAMPIX® en ciblant la surveillance sur les effets indésirables psychiatriques graves et les cas de décès.

6 – Conclusion du comité technique de pharmacovigilance

Après environ 2 ans de commercialisation de CHAMPIX®, les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés sont des effets psychiatriques. Par ailleurs, le profil de sécurité d'emploi observé en France est similaire à celui observé au niveau international.

De même, aucun signal n'a été mis en évidence à partir des données recueillies par les centres antipoison au cours de la 1^e année de commercialisation.

En conclusion, les résultats de ce second bilan du suivi national de CHAMPIX® sont conformes au profil de sécurité d'emploi attendu et ne révèlent pas la survenue d'effets indésirables inattendus majeurs.

7 – Données présentées par le laboratoire Pfizer

Les laboratoires Pfizer ont présenté les résultats d'une étude d'utilisation réalisée sur 250 patients. Elle révèle que :

- 70 % des patients sont âgés de 26 à 50 ans,
- 76 % des patients ont déjà utilisé des substituts nicotiques de manière épisodique ou régulière et 10,4 % des patients déclarent les avoir utilisés en même temps que CHAMPIX®,
- la durée moyenne de traitement prise par le patient est inférieure à la durée prescrite par le médecin (5,5 semaines *versus* 8,4 semaines),
- 16 % des patients ont déjà fait des tentatives de sevrage tabagique avec CHAMPIX® (2 tentatives pour 88 % d'entre eux),
- les arrêts de traitement correspondent pour 29 % des cas à la fin normale du traitement ; sont dus dans 22 % des cas à l'arrêt prématuré en raison d'un sevrage tabagique réussi ; 15 % dus à un manque de motivation ; 14 % en raison de l'échec du sevrage en début de traitement ; 10 % en raison d'effets indésirables et 10 % pour des raisons diverses et le coût du traitement.

Par ailleurs, Pfizer a rappelé les différentes modifications de RCP et de notice introduites depuis le dernier passage en Commission nationale de pharmacovigilance (réactions d'hypersensibilité et hallucinations). Le laboratoire a également informé la Commission nationale de pharmacovigilance des études cliniques récemment terminées et actuellement en cours.

8 – Discussion de la Commission nationale de pharmacovigilance

Les résultats du bilan à 22 mois du suivi national de CHAMPIX® sont conformes au profil de sécurité d'emploi attendu et ne révèlent pas la survenue d'effets indésirables inattendus majeurs. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des troubles gastro-intestinaux et des troubles psychiatriques. Seize décès ont été rapportés (dont 8 cas de suicide). Néanmoins, aucun lien n'a pu être établi avec la prise de CHAMPIX®.

Compte-tenu du contexte d'utilisation, il est difficile de distinguer la responsabilité de CHAMPIX® de celle liée à la consommation de tabac ou au sevrage tabagique, notamment dans la survenue des effets cardiovasculaires et des effets neuropsychiatriques.

Concernant les troubles psychiatriques graves, les données disponibles ne permettent pas de mettre en évidence de facteur de risque de comportement suicidaire.

9 – Conclusions de la Commission nationale de pharmacovigilance

La commission propose que le suivi national de pharmacovigilance de CHAMPIX® soit maintenu. Néanmoins, ce suivi sera dorénavant ciblé sur la surveillance des effets psychiatriques graves et les cas de décès.

Les membres de la commission ont voté en faveur de cette proposition. Une abstention a été relevée.

III - FLUOXÉTINE (PROZAC® ET GÉNÉRIQUES) CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT- BILAN DU SUIVI NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE (CRPV DE BORDEAUX)

I. Introduction

La fluoxétine (Prozac®) est commercialisée en France depuis 1988, initialement dans l'indication épisodes dépressifs majeurs de l'adulte. En août 2006, Prozac® a obtenu une autorisation européenne de mise sur le marché dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) d'intensité modérée à sévère, en association à une prise en charge psychothérapeutique, chez les enfants de 8 ans ou plus, n'ayant pas répondu à 4 à 6 séances de psychothérapie seule.

Un plan de gestion des risques (PGR) européen et un PGR national ont été mis en place pour la fluoxétine (Prozac® et génériques). Le PGR européen inclut la poursuite des études toxicologiques, dont les derniers résultats confirment une toxicité testiculaire directe chez le rat juvénile. Le laboratoire Lilly a informé la commission que l'étude HCLU, sous-étude de l'étude américaine TADS, sponsorisée par Lilly, et dont l'objectif devait être d'évaluer les effets de la fluoxétine sur la maturation sexuelle d'enfants âgés de 8 à 12 ans, n'a pas obtenu le financement nécessaire, et par conséquent ne pourra pas se faire. Cette étude faisait partie des études proposées dans le PGR européen, faisant suite à l'extension d'indication de la fluoxétine chez l'enfant et l'adolescent.

Le PGR national comprend :

- un suivi national de pharmacovigilance placé sous la responsabilité du CRPV de Bordeaux,
- un suivi de la prescription et de l'utilisation de la fluoxétine,
- une évaluation du risque sur la croissance et la maturation sexuelle avec les autres IRS (en particulier sertraline et fluvoxamine qui ont une AMM dans les TOCs (troubles obsessionnels compulsifs) chez l'enfant),
- une étude de cohorte rétrospective (dont l'objectif principal est d'évaluer, chez des garçons exposés aux IRS avant la puberté, le développement pubertaire, la maturation sexuelle et la fonction gonadique) menée par les services de psychiatrie infanto-juvénile de l'hôpital Robert Debré et du groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière,
- l'actualisation par un groupe d'experts de la Mise au point sur l'utilisation des antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent (publiée par l'Afssaps en février 2008).

La Commission Nationale de Pharmacovigilance a examiné le bilan des notifications recueillies depuis l'extension d'AMM.

II. Méthode

Le CRPV de Bordeaux a analysé :

- les données enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance pour la fluoxétine concernant les sujets âgés de moins de 18 ans.
- les données rétroactives nationales et internationales depuis juin 2006 concernant les effets indésirables notifiés chez des sujets de moins de 18 ans fournies par les laboratoires titulaires d'une AMM pour la fluoxétine (Prozac® et 14 génériques) en France, avec une attention particulière sur les effets sur la croissance ou la maturation sexuelle.
- les données de la littérature correspondant à des cas d'effets indésirables notamment sur la croissance ou la maturation sexuelle chez l'enfant ou l'adolescent

III. Résultats

Dans la base nationale de pharmacovigilance, 25 observations d'effets indésirables chez des sujets de moins de 18 ans ont été enregistrées avec la fluoxétine codée en médicament suspect dont 24 antérieures à juin 2006 et une seule observation d'effets indésirables enregistrée depuis juin 2006. Les effets indésirables rapportés sont majoritairement non graves (68%) et essentiellement des affections du système nerveux (40%), des affections de la peau et du tissu sous-cutané (16%) et des affections psychiatriques (12%), dont toutefois un cas de suicide. Aucun cas de retard de croissance ou de retard pubertaire chez l'enfant ou l'adolescent n'a été retrouvé dans la base nationale de pharmacovigilance. Il a été seulement retrouvé un cas de gynécomastie bilatérale et d'augmentation des concentrations plasmatiques d'oestrogènes chez un garçon de 15 ans traité depuis 2 ans par fluoxétine.

En France, depuis juin 2006, deux cas graves d'effets indésirables (troubles psychiatriques) ont été signalés aux laboratoires chez des enfants traités par Prozac® (dont un doublon avec un cas de la base nationale de pharmacovigilance) mais aucun cas de retard de croissance ou de retard pubertaire chez l'enfant ou l'adolescent. Dans les données internationales du laboratoire Lilly, un cas de retard de croissance chez une fille de 8 ans est recensé.

Les chiffres de vente et de prescription en France montrent une tendance à la baisse depuis 2006 des prescriptions de la fluoxétine chez l'enfant jusqu'à 14 ans. Dans la tranche d'âge 15-19 ans, il est en revanche observé une baisse des prescriptions dans la période juin 2006-mai 2007, suivie d'une remontée dans la période juin 2007-mai 2008.

Dans la littérature, outre quelques cas cliniques de retard ou de ralentissement de croissance, des publications récentes évoquent une atteinte de la fonction sexuelle et de la fertilité masculine sous IRS chez l'adulte.

IV. Conclusions et propositions du rapporteur :

Au moment du bilan, aucun cas de retard de croissance ou de puberté chez l'enfant n'a été signalé en France dans le cadre du suivi national de la fluoxétine. Une sous-notification ne peut être exclue. Cependant, on peut supposer que des cas sévères (arrêt de la croissance, retard pubertaire important), faisant l'objet d'explorations complémentaires, pourraient remonter par la notification spontanée. Deux fiches spécifiques (fille/garçon) pour le recueil des effets indésirables sur la croissance et la maturation sexuelle, et destinées à faciliter la documentation et le suivi des cas notifiés, sont proposées par le rapporteur aux CRPV.

Le rapporteur propose de poursuivre le suivi national de la fluoxétine, avec extension à la fluvoxamine et à la sertraline, qui ont une AMM dans les TOCs chez l'enfant, et également l'extension de la limite d'âge pour le suivi national afin de suivre les effets potentiels sur la fonction sexuelle et la fertilité à distance de l'arrêt du traitement. Seule la première proposition a été approuvée par le comité technique du 02 décembre 2008.

Le rapporteur propose de refaire une analyse dans un an, et d'arrêter alors le suivi s'il n'y a pas de notification d'effets indésirables sur la croissance et la maturation sexuelle.

V. Conclusions de la commission nationale de pharmacovigilance :

La commission nationale est favorable à l'unanimité au maintien du suivi national de la fluoxétine chez l'enfant et l'adolescent avec un bilan dans un an, et que ce suivi soit étendu à la fluvoxamine et à la sertraline. Par contre, la commission considère qu'à ce stade, l'arrêt potentiel du suivi dans un an ne peut être envisagé.

IV - POINT SUR L'UTILISATION DU PERGOLIDE - SUIVI APRES LES MODIFICATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ - CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE DE TOULOUSE

Nom commercial	CELANCE®
DCI	Pergolide
Formes pharmaceutiques	0,05 mg, comprimé sécable 0,25 mg, comprimé sécable 1 mg, comprimé sécable
Classe pharmacologique	Antiparkinsonien agoniste dopaminergique
Procédure d'enregistrement	Procédure nationale
Titulaire de l'AMM	Laboratoires Lilly

Le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Toulouse, en charge de l'enquête officielle de pharmacovigilance sur les valvulopathies cardiaques sous pergolide (CELANCE®) a présenté un point sur l'utilisation du pergolide.

I. Historique :

En 2003, le CRPV de Toulouse a été chargé de l'enquête officielle sur les valvulopathies cardiaques rapportées chez les patients traités par pergolide (Celance®), un agoniste dopaminergique dérivé de l'ergot de seigle utilisé dans la maladie de Parkinson et commercialisé depuis l'année 2000. A la suite de cette enquête, le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de CELANCE® a été modifié, afin de redéfinir les indications, les modalités de prescription et de suivi des patients, avec notamment :

- o Modification du libellé des indications : pergolide ne doit être utilisé qu'en cas d'échecs des autres agonistes dopaminergiques,
- o Ajout de contre-indications : valvulopathie cardiaque pré-existante ou antécédents de fibrose,
- o Ajout de mises en garde et de précautions d'emploi avec notamment une surveillance échocardiographique des patients traités,

Une lettre a été adressée aux professionnels de santé en janvier 2005 afin de les informer de ces modifications. En février 2007, les données actualisées concernant ce dossier ont été présentées devant les membres de la Commission nationale de Pharmacovigilance. Au total, 103 notifications de valvulopathies cardiaques avaient été rapportées en France. Il a alors été décidé de mettre en place un suivi permettant d'obtenir des données sur la prescription de pergolide et de confirmer l'absence de mésusage, en partenariat notamment avec des caisses d'assurance maladie.

Le pergolide a été retiré par la firme aux Etats-Unis le 29 mars 2007.

II. Données de la Base Nationale de Pharmacovigilance :

Depuis février 2007, 5 observations associant pergolide et effets indésirables cardiaques ont été rapportées au réseau des CRPVs:

- une observation chez une patiente parkinsonienne de 77 ans, recevant du pergolide depuis 6 ans et présentant une valvulopathie mitro-aortique. Le pergolide (imputé I1) a été remplacé par le pramipexole ;
- un cas notifié chez une patiente parkinsonienne de 71 ans souffrant d'oppression thoracique dans les heures suivant la prise de pergolide (imputabilité I1) ;
- un cas chez un patient parkinsonien de 83 ans traité depuis 6 ans par levodopa et pergolide et présentant une dyspnée d'apparition progressive : une fibrose pulmonaire a été diagnostiquée, conduisant au décès par insuffisance respiratoire (Imputabilité : I2).
- un cas de valvulopathie chez un patient de 77 ans aux antécédents cardiovasculaires importants (insuffisance tricuspide, insuffisance mitrale, cardiopathie ischémique avec insuffisance ventriculaire gauche et insuffisance ventriculaire droite) et traité pour une maladie de Parkinson depuis plus de 3 ans par levodopa et pergolide. (date exacte du début du pergolide inconnue mais notion de 3 mg/j en octobre 2006). En 2006, notion d'une hospitalisation pour syndrome confusionnel régressif à l'arrêt et réactivé à la reprise (sortie contre avis médical). En juin 2008, le patient est hospitalisé pour perte de connaissance (syncope d'effort et dyspnée) : l'examen montre un souffle systolique. La posologie de pergolide semble avoir été réduite à 1 mg/j et aucune

échographie cardiaque ne paraît avoir été réalisée. Notion d'un épisode identique en mai 2008. Hospitalisation en urgence le 13 novembre 2008 dans un tableau d'insuffisance cardiaque globale à prédominance droite. L'échographie met en évidence une insuffisance tricuspidiennne de grade IV, une dilatation des cavités droites, une insuffisance mitrale de grade II et une Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche à 40%. Une évolution favorable de la symptomatologie clinique après traitement par furosémide et arrêt du pergolide a été observée. (Imputabilité I1).

- Un cas chez un patient de 68 ans, hypertendu, hypercholestérolémique et Parkinsonien (traité par Sinemet, Stalevo et recevant du pergolide à dose inconnue depuis 2001). Il est suivi tous les 6 mois par échocardiographie cardiaque. La notion d'un arrêt du pergolide durant quelques mois en 2006, en raison d'effets indésirables, non précisés est mentionnée. Cependant, le pergolide est repris rapidement devant l'évolution de la maladie de Parkinson. En juin 2008, une sténose tricuspidiennne avec des œdèmes des membres inférieurs est mise en évidence. Le pergolide est arrêté et remplacé par un autre agoniste dopaminergique non ergoté, le ropinirole (avec un moins bon contrôle de la symptomatologie extrapyramidale). (Imputabilité I1)

Les 3 premières observations (qui ne correspondent pas réellement à des valvulopathies en rapport avec le pergolide; les fibroses pulmonaires sous pergolide en particulier, et sous dérivés d'ergot de seigle en général, étant bien connues) ainsi que le dernier cas (sténose tricuspide) sont survenus chez des patients ayant commencé le traitement par pergolide avant l'alerte de janvier 2005. Un doute persiste pour l'avant dernière observation.

III. Données des laboratoires Lilly :

Un cas a été rapporté aux laboratoires Lilly depuis février 2007. Ce cas concerne une patiente de 56 ans, traitée dans le cadre d'une maladie de Parkinson, par Lévodopa, sertraline et ropinirole depuis 2002. En mars 2003, un traitement par pergolide est commencé à la posologie de 3 mg/jour, augmentée à 4,5 mg/jour en octobre 2006. En avril 2007, une insuffisance aortique de grade 2, sans fibrose, est mise en évidence à l'échocardiographie. Le pergolide est arrêté en mai 2007 et remplacé par le pramipexole. Aucun traitement spécifique n'a été entrepris. En octobre 2007, une échocardiographie de contrôle a montré une insuffisance valvulaire de grade I-II, considérée comme stable.

IV. Données de la littérature :

La littérature recense, depuis février 2007, 19 articles confirmant une plus forte incidence de valvulopathies sous pergolide qu'avec les autres agonistes dopaminergiques, notamment non ergotés (comme le pramipexole ou le ropinirole).

V. Les études de consommation :

Les Caisses Régionales d'Assurance Maladie de Midi-Pyrénées (Toulouse), Pays de Loire (Nantes) et de Nord Picardie (Amiens) ont, à la demande des CRPVs de leur région, réalisé des requêtes dans leur base de données. Ces requêtes mettent en évidence :

- une chute importante des prescriptions de pergolide (allant de -74% à -94% selon les régions) depuis 2004-2006. En 2008, il ne resterait plus que 11 patients traités en Midi-Pyrénées, 5 en Pays de Loire et 6 patients en Picardie. Le nombre de nouveaux patients (c'est-à-dire ayant commencé la prise de pergolide dans l'année) a été de 1 à 7 en 2007 et 1 ou 0 en 2008 selon les régions.
- un mésusage certain, depuis la lettre aux professionnels de santé de Janvier 2005, avec notamment :
 - l'absence de suivi de prescription en dernière intention (après d'autres agonistes dopaminergiques) dans 62 à 100% des cas (selon les régions) ;
 - le non respect de la pratique d'échocardiographies (comme préconisé dans le RCP) chez 69 à 92% des patients (selon les régions).

VI. Discussion et conclusion :

Les données françaises des caisses d'assurance maladie mettent en évidence le non respect du suivi des recommandations de l'AMM modifiée de pergolide et la perte d'influence avec le temps des recommandations de la lettre aux professionnels de santé de janvier 2005. Il apparaît en effet un meilleur suivi écho cardiographique en 2006 qu'en 2008. Cette étude rappelle l'intérêt méthodologique des études d'impact et pose la question du suivi des recommandations en matière de pharmacovigilance.

L'importante décroissance du nombre de patients exposés au pergolide, en France, mais également en Europe a été soulignée. Le bénéfice clinique apporté par le pergolide chez quelques très rares patients, dans le traitement de la maladie de Parkinson, est rappelé.

La question de l'identification des prescripteurs ne respectant pas les recommandations du RCP a également été soulevée, mais finalement non retenue, devant la nécessité, notamment, d'une préalable interrogation de l'ensemble des caisses d'assurance maladie.

Il a été signalé qu'un arbitrage européen concernant l'ensemble des agonistes dopaminergiques ergotés et le risque de valvulopathies avait été finalisé. A l'issue de cet arbitrage, des modifications des RCPs de tous les agonistes dopaminergiques ergotés ont été recommandées. Pour pergolide, une réduction de la dose maximale recommandée à 3 mg/jour a été décidée. Une harmonisation du RCP de cabergoline sur celui de pergolide a également été décidée.

Devant, d'une part, la nécessité d'une nouvelle sensibilisation des professionnels de santé au respect des recommandations de l'AMM de pergolide et d'autre part, d'une information sur l'issue de l'arbitrage européen, les membres de la Commission Nationale de Pharmacovigilance se sont montrés favorables à une communication globale concernant l'ensemble des agonistes dopaminergiques ergotés. Cette communication pourra se faire sous la forme d'un communiqué de presse, diffusé sur le site Internet de l'Afssaps, relayé par les centres Régionaux de Pharmacovigilance vers les professionnels de santé, et également adressé aux sociétés savantes et associations de patients concernés.

V - ENQUETE OFFICIELLE DE PHARMACOVIGILANCE SUR LES EFFETS INDESIRABLES DES SPECIALITES MUCOLYTIQUES CHEZ LE NOURRISSON DE MOINS DE DEUX ANS

I. Introduction

Le CRPV de Marseille a présenté les résultats de l'enquête de pharmacovigilance relative aux effets indésirables des spécialités mucolytiques chez le nourrisson de moins de 2 ans ouverte le 15 février 2008. Cette enquête fait suite à la notification de cas d'encombrements respiratoires et d'aggravations de bronchiolite chez des nourrissons, particulièrement chez des nourrissons de moins de un an, après traitement par des spécialités mucolytiques. Un point avait déjà été présenté par le CRPV de Saint-Vincent de Paul en 2002 en comité technique de pharmacovigilance et en 2004 au Comité d'Orientation pédiatrique (COP) recommandant l'ajout d'une contre-indication chez les moins de un an. Trente spécialités parmi les 241 de la classe ATC R05CB (« mucolytiques ») ont été incluses dans cette enquête (cf annexe 1). Ces spécialités princeps sont indiquées chez le nourrisson de moins de 2 ans administrées par voie orale (carbocistéine, acétylcystéine, méglumine benzoate et létostéine) ou par voie rectale (huile essentielle de térébenthine) en traitement des troubles des sécrétions bronchiques. Cette enquête a porté sur l'ensemble des effets indésirables survenus sur le territoire national et international, à partir des cas déclarés dans la base nationale de pharmacovigilance et des cas rapportés dans les PSURs. A la suite de la présentation des résultats au comité technique de Pharmacovigilance le 6 janvier 2009, l'enquête a été élargie en janvier 2009 aux spécialités génériques et à l'Hélicidine, spécialité qui n'est pas un mucolytique mais dont le principe actif l'hélicidine est une mucoglycoprotéine.

II. Résultats et Discussion

- Analyse des cas rapportés

La majorité des cas ont été rapportés avec la carbocistéine et l'acétylcystéine.

Parmi les notifications:

- **70 cas d'aggravation d'atteinte respiratoire**

Parmi ces 70 cas, 32 sont rapportés avec la carbocistéine, 27 avec l'acétylcystéine, 5 avec le méglumine benzoate et 6 avec l'Hélicidine. Les effets indésirables étaient notamment, une aggravation de la maladie, une aggravation de bronchiolite, une augmentation de toux, une augmentation des sécrétions bronchiques, une dyspnée, une gêne respiratoire ou une détresse respiratoire. Il est à noter un cas de récurrence de vomissements glaireux après réintroduction. Dans 19 de ces observations une hypersécrétion bronchique était précisément notifiée. Dans la majorité de ces cas, l'évolution était favorable avec une réhydratation et une désobstruction parallèle à l'arrêt des mucolytiques.

L'étude des indications montre que ces spécialités avaient été administrées en traitement de toux (n=38), de rhinite (n=14) ou de bronchiolite (n=14), pour les 4 autres cas l'indication n'est pas précisée.

Ces cas concernaient des nouveau-nés (10), des nourrissons de moins de 1 an (48) et de plus de un an (12). Les cas graves ont été rapportés chez des nourrissons d'âge moyen 6,5 mois (+/- 6,2 mois, médiane à 4 mois). Les cas non graves concernent des nourrissons d'âge moyen 9,1 mois (+/- 6,5 mois, médiane à 8 mois).

- **64 cas de réactions allergiques ou pseudo-allergiques**

Ces cas ont été notifiés majoritairement avec l'acétylcystéine (n=29) et la carbocistéine (n= 23) mais également avec l'hélicidine et le méglumine benzoate. 13 cas étaient graves et 51 non graves.

- **6 cas de mort subite**

Ces morts subites ont été rapportées avec la carbocistéine, l'acétylcystéine et l'Hélicidine. Toutefois, il reste difficile de conclure quant au rôle de ces spécialités compte tenu de l'absence de contexte détaillé ou de l'existence de facteurs de risques associés.

- Données de la littérature

Trois publications proposent une analyse des données d'efficacité dans l'indication des affections bronchiques aiguës chez l'enfant^{1,2,3}. Toutes concluent à l'absence de données suffisantes.

La survenue de réactions allergiques après l'administration de formes orales est peu documentée dans la littérature : quelques cas d'allergie immédiate sont rapportés à la suite d'un traitement oral par l'acétylcystéine dans le cadre d'un surdosage au paracétamol. Les réactions allergiques ou pseudo-allergiques survenues à la suite d'administration de ces spécialités par voie intraveineuse sont moins rares : quelques cas d'érythème pigmenté fixe sont rapportés avec la carbocistéine.

Une méta-analyse récente³ conclut à l'insuffisance des effectifs pour évaluer les données de tolérance chez le nourrisson à partir des études épidémiologiques disponibles.

Une étude de pharmacovigilance française⁴ évoque l'effet paradoxal des fluidifiants sur l'encombrement bronchique chez le jeune enfant.

III. Conclusions du comité technique de Pharmacovigilance du 6 janvier 2009

Le comité technique était favorable à la contre-indication de ces spécialités chez le nourrisson, à l'ajout dans leur RCP de mises en garde concernant l'éventuelle aggravation sous traitement, à l'ajout dans la rubrique « effets indésirables » de la possibilité d'encombrement bronchique et à l'harmonisation du RCP sur le risque d'allergie.

Le comité technique a souhaité interroger le COP sur la limite d'âge à fixer pour la contre-indication et sur l'utilisation de ces spécialités chez le patient atteint de mucoviscidose.

IV. Conclusion du rapporteur

Les propositions de modifications du RCP de ces spécialités proposées par le CRPV rapporteur et soumises au COP le 9 mars 2009 sont (avec pour l'Hélicidine les mêmes libellés mais remplacer « les mucolytiques » par « l'Hélicidine »):

	En cas de contre-indication chez le moins de 1 an	En cas de contre-indication chez le moins de 2 ans
4.1 et 4.2	Suppression des mentions relatives aux posologies chez le nourrisson de moins de 1 an.	Suppression des mentions relatives aux posologies chez le nourrisson de moins de 2 ans.
4.3	« - nourrisson de moins de 1 an (voir rubrique 4.4). »	« - nourrisson de moins de 2 ans (voir rubrique 4.4). »
4.4	« Les mucolytiques peuvent induire un surencombrement bronchique chez le nourrisson. En effet, ses capacités de drainage du mucus bronchique sont limitées, en raison des particularités physiologiques de son arbre respiratoire et d'une toux généralement non efficace. Ils ne doivent donc pas être utilisés chez le nourrisson de moins de 1 an et doivent être utilisés avec prudence chez le nourrisson âgé de 1 à 2 ans (voir rubriques 4.3 et 4.8) Le traitement devra être réévalué en cas de persistance ou d'aggravation des symptômes ou de la pathologie. »	« Les mucolytiques peuvent induire un surencombrement bronchique chez le nourrisson. En effet, ses capacités de drainage du mucus bronchique sont limitées, en raison des particularités physiologiques de son arbre respiratoire et d'une toux généralement non efficace. Ils ne doivent donc pas être utilisés chez le nourrisson (voir rubrique 4.3 et 4.8). Le traitement devra être réévalué en cas de persistance ou d'aggravation des symptômes ou de la pathologie. »
	<i>Suppression de la mise en garde chez le nouveau né de moins de 1 mois pour les spécialités à base d'acétylcystéine le mentionnant.</i>	
4.8	« Risque de surencombrement bronchique chez le nourrisson (voir rubriques 4.3 et 4.4). » <i>Pour les spécialités à base de carbocistéine et acétylcystéine harmonisation du libellé sur le risque allergique :</i> « Réactions cutanées allergiques telles que prurit, éruption érythémateuse, urticaire et angioedème. »	

1 Carr BC. Efficacy, abuse, and toxicity of over-the-counter cough and cold medicines in the pediatric population. *Curr Opin Pediatr* 2006; 18 : 184-188

2 Schroeder K, Fahey T Should we advise parents to administer over the counter cough medicines for acute cough? Systematic review of randomised controlled trials.

3 Duijvestijn YCM, Mourdi N, Smucny J, Pons G, Chalumeau M Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without broncho-pulmonary disease (review) 2009 The Cochrane collaboration by John Wiley and sons

4 Chalumeau M et coll. Mucolytic agents for acute respiratory tract infections in infants: a pharmaco-epidemiological problem? *Arch. Pediatr.* 2002 ; 9 : 1128-1136

Le COP était favorable aux modifications du RCP de ces spécialités et leur contre-indication chez les enfants âgés de moins de 2 ans telles qu'elles sont proposées par le rapporteur. Cette contre-indication devrait alors s'accompagner d'une communication auprès des professionnels de santé et des parents de patients. Le COP souhaite également que soit mis en place un groupe de travail chargé d'établir des recommandations sur la prise en charge de la toux chez l'enfant.

Il a été précisé que ces spécialités ne sont pas utilisées chez le patient atteint de mucoviscidose dans cette tranche d'âge.

V. Conclusions de la commission nationale de pharmacovigilance

Les membres de la commission se sont interrogés sur les arguments ayant permis un choix de contre-indication à deux ans plutôt qu'à un an. Ce choix repose d'abord sur la définition du nourrisson qui va jusqu'à 24 mois, puis sur les quelques cas d'aggravations d'atteintes respiratoires rapportés dans la tranche d'âge un à deux ans, et enfin sur la physiologie du nourrisson qui est différente de celle de l'adulte.

Les membres ont soulevé le fait que certains principes actifs mucofluidifiants tels que l'ambroxol n'aient pas été inclus dans l'enquête. Il a alors été précisé que seules les spécialités mucolytiques ayant une indication chez le moins de 2 ans ont été incluses.

Concernant les spécialités à base d'acétylcystéine, les membres ont rappelé que cette contre-indication ne concerne que l'indication dans les troubles des sécrétions bronchiques, et non l'emploi de l'acétylcystéine comme antidote utilisé en cas d'intoxication aiguë au paracétamol quel que soit l'âge.

Une telle contre-indication ne doit pas avoir pour effet paradoxal un report de prescription ou une automédication incontrôlée et multiple vers des produits sans contre-indication en dessous de 2 ans, mais pour autant non dénués de risques (notamment par surdosage en prise cumulative).

Par ailleurs, la dénomination des spécialités comportant le terme de « nourrisson » devrait être revue en conséquence.

Les représentants des laboratoires commercialisant les spécialités mucolytiques, conviés à la réunion de la commission, n'ont pas émis d'objections aux conclusions du rapporteur.

Les membres de la commission nationale de pharmacovigilance se sont prononcés favorablement à la contre-indication des spécialités mucolytiques et de l'Hélicidine chez le nourrisson de moins de 2 ans et aux modifications du RCP proposées par le rapporteur (Oui : 25 voix, Non : 1 voix, abstention : 0 voix).

Le Non concerne un membre favorable à une « mise en garde » plutôt qu'à « une contre-indication ».

Cette contre-indication devra être accompagnée d'une communication auprès des prescripteurs, des pharmaciens et des patients et de recommandations largement diffusées sur la prise en charge de la toux chez l'enfant.

Liste des spécialités incluses dans l'enquête

DCI	1 ^{ère} vague de mise en enquête (février 2008)	2 ^{ème} vague de mise en enquête (janvier 2009)
Carbocistéine	AKINFLUID® 2% sirop Nourrissons/Enfants, BRONCHOTONINE® 2% sirop Nourrissons/Enfants, BRONCHATIOL® enfants/Nourrissons, BRONCHOCYST® 2% Enfants, BRONCHOKOD® sirop Nourrissons/Enfants et BRONCHOKOD® 2% Sans sucre, BRONCHYTEINE® sirop Nourrissons/Enfants, BRONKIREX® Sans sucre 2% Nourrissons/Enfants, BROPULMON® 2% sirop, DOMAPEX® sirop Enfants, FLUDITEC® 2% sirop Nourrissons/Enfants, FLUVIC® Nourrissons/Enfants et FLUVIC® Sans sucre Nourrissons/Enfants, MEDIBRONC® sirop Enfants, MUCICLAR® 2 % sirop Nourrissons/Enfants, PECTOSAN EXPECTORANT® 2% sirop Enfants, PNEUMOCLAR® sirop Enfants, PULMOCALM® Sans sucre Nourrissons/Enfants, RHINALYOC® 100 mg, RHINATHIOL® 2% Sans sucre Nourrissons/Enfants et RHINATHIOL® 2% sirop Nourrissons/Enfants, SAGAMUCOL® sirop Enfants, TUSSILENE® sirop Enfants	CARBOCISTEINE EG® 2% enfants sirop, CARBOCISTEINE GNR® 2% nourrissons et enfants sans sucre, CARBOCISTEINE H3 nourrissons et enfants sans sucre, CARBOCISTEINE HEXAL SANTE® enfants sirop, CARBOCISTEINE HEXAL SANTE® 2% nourrissons et enfants sans sucre, CARBOCISTEINE MERCK® 2% enfants et nourrissons sans sucre, CARBOCISTEINE MERCK® 2% enfants sirop CARBOCISTEINE QUALIMED® 2% enfants sirop, CARBOCISTEINE QUALIMED® 2% enfants et nourrissons sans sucre, CARBOCISTEINE RATIOPHARM® 2% enfants et nourrissons sirop, CARBOCISTEINE RPG RANBAXY PHARMACIE GENERIQUES® 2% nourrissons et enfants sirop, CARBOCISTEINE RPG® 2% nourrissons et enfants sans sucre solution buvable, CARBOCISTEINE SANDOZ CONSEIL® 2% nourrissons et enfants sans sucre, CARBOCISTEINE SANDOZ CONSEIL® 2% nourrissons et enfants sirop, CARBOCISTEINE TEVA CONSEIL® 2% nourrissons et enfants sans sucre, CARBOCISTEINE TEVA CONSEIL® 2% nourrissons et enfants Sirop, CARBOCISTEINE THERAPLIX® 2% nourrissons et enfants sans sucre, CARBOCISTEINE WINTHROP® 2% enfants et nourrissons sans sucre
Acétylcystéine	BRONCOCLAR® sirop 2% Nourrissons/Enfants, EXOMUC® 100 mg/5ml et EXOMUC® 100 mg Nourrissons, FLUICIL® 100 mg et FLUICIL® 2% Nourrissons/Enfants, FLUIMUCIL 100mg/5ml, FLUIMUCIL® 100 mg Nourrissons et FLUIMUCIL® 2% Nourrissons/Enfants, MUCOLATOR®, MUCOMYST®, SOLMUCOL 100 mg granulé	ACETYLCYSTEINE G GAM® 100mg granulé pour solution buvable en sachet, ACETYLCYSTEINE HERMES® 200mg comprimé effervescent sécable, ACETYLCYSTEINE MERCK® 200mg comprimé effervescent sécable, ACETYLCYSTEINE SANDOZ® 100mg granulé pour solution buvable en sachet
Meglumine Benzoate	FLUISEDAL® Sans prométhazine	-
Huile essentielle de térébenthine	OZOTHINE® 30 mg Enfants et OZOTHINE® 10 mg Nourrissons	-
Letostéine	VISCOTIOL® granulé	-
Hélicidine	-	HELICIDINE®