

## CONTROLES EN LABORATOIRE DES MATIERES PREMIERES DE MEDICAMENTS CHIMIQUES REALISES PAR LA DLC

Ce rapport résume les contrôles effectués sur les matières premières, notamment celles entrant dans la composition des spécialités inscrites au répertoire génériques, réalisés par les laboratoires de la DLC sur le site de Montpellier sur une période de dix ans, entre 1999 et 2008.

### 1. ASPECTS METHODOLOGIQUES

Un programme de contrôle en laboratoire est établi chaque année sur le site de Montpellier-Vendargues. En ce qui concerne les matières premières de médicaments chimiques, ce programme comprend majoritairement le contrôle des principes actifs de spécialités pharmaceutiques inscrites au répertoire des génériques (références et génériques) et des enquêtes matières premières spécifiques. D'autre part, la Direction des Laboratoires et des Contrôles (DLC) réalise des contrôles en urgence, suite à des problèmes de santé publique ou à des demandes spécifiques émanant d'autres directions de l'Afssaps : Direction de l'Inspection et des Etablissements (DIE), Direction de l'Evaluation des Médicaments et des Produits Biologiques (DEMEB) ou d'autres autorités compétentes.

#### **Enquêtes programmées**

##### **Matières premières de spécialités inscrites au répertoire génériques (MP génériques)**

L'Afssaps a complété sa stratégie de contrôle des génériques produits finis, débutée en 1999, par des contrôles programmés portant sur des matières premières ciblées. Depuis 2008, la DLC intègre une Analyse de Risque adaptée et complémentaire au contrôle systématique pour l'élaboration du programme annuel de contrôle (sélection en fonction de facteurs à risques de santé publique).

Les matières premières génériques sont analysées par séries, selon la Pharmacopée Européenne, en parallèle des spécialités pharmaceutiques correspondantes. Pour chaque série de principe actif, les lots analysés sont sélectionnés de manière à avoir un panel exhaustif du marché national. Les étalons de travail utilisés pour les enquêtes produits finis font l'objet d'un contrôle spécifique.

##### **Enquêtes spécifiques relatives aux matières premières**

Des enquêtes spécifiques peuvent également faire l'objet d'un contrôle programmé : il s'agit de principes actifs sensibles (stabilité, impuretés, ...), de suivi de qualité de matières premières trouvées non conformes les années précédentes, d'actualisation de monographies de la Pharmacopée Européenne (remplacement de la Chromatographie sur Couche Mince par la Chromatographie Liquide Haute Performance pour le contrôle des substances apparentées, ...)

Les contrôles sont ciblés sur certains paramètres pré-définis en fonction de leur pertinence : par exemple la recherche des solvants résiduels dans certains antibiotiques, les substances apparentées des produits sensibles, les impuretés potentiellement génotoxiques (IPG)...

Le recueil des échantillons est réalisé par la DLC au moyen de demandes d'échantillons auprès des titulaires ou des exploitants d'A.M.M.

Les lots de principes actifs sont sélectionnés dans le but de couvrir la production du marché national (dans le cadre d'enquêtes par exemple). Des renseignements sur l'origine de fabrication des lots, ainsi que l'existence éventuelle d'un Certificat de Conformité à la Pharmacopée Européenne (CEP), sont demandés.

### **Enquêtes motivées**

Des enquêtes spécifiques non prévues au programme annuel peuvent émaner de la DIE, de la DEMEB ou d'autres autorités compétentes suite à des motivations particulières (accidents, affaires de santé publique). Il peut s'agir de prélèvements effectués suite à des inspections BPF, des demandes de vérifications pré-AMM, de suspensions de CEP, ... Les échantillons concernés sont analysés en fonction des problèmes soulevés ou des questions posées.

### **Développement de méthodes**

La DLC peut être amenée à développer des méthodes d'analyses de manière à répondre à des besoins spécifiques : quantification de triéthylamine dans des pénicillines par chromatographie gazeuse, dosage d'impuretés potentiellement génotoxiques dans des matières premières par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse, recherche de contamination croisée ...

## **2. RESULTATS**

### **2.1 Bilan des Matières Premières analysées sur le site de Montpellier-Vendargues en 2008**

En 2008, le site de Montpellier-Vendargues a émis 203 Bulletins d'Analyses pour des matières premières pharmaceutiques (voir détail fourni en annexe). Les études comparatives menées sur la qualité des génériques sont restées particulièrement importantes avec l'émission de 164 BA pour les principes actifs.

	<b>Enquêtes Motivées</b>	<b>Enquêtes Programmées</b>	<b>Total</b>
<b>M. P. de Médicaments Chimiques</b>	<b>52 (7 NC)</b>	<b>151 (7 NC)</b>	<b>203 (14 NC)</b>
<i>Dont MP génériques</i>	<i>34 (7 NC)</i>	<i>130 (4 NC)</i>	<i>164 (11 NC)</i>

Le nombre de matières premières trouvées non conformes (NC) est proportionnellement plus important pour les enquêtes motivées, les échantillons étant analysés suites à des demandes spécifiques liées à des motivations particulières (prélèvement DIE, demandes d'analyses en pré-AMM, ...).

Les matières premières de spécialités inscrites au répertoire générique constituent la majeure partie des contrôles réalisés à la DLC et font l'objet d'un bilan spécifique développé dans le paragraphe suivant.

## 2.2 Bilan des Matières Premières génériques 1999-2008

Les contrôles effectués ces 10 dernières années portent essentiellement sur des matières premières (principes actifs) qui entrent dans la composition des spécialités inscrites au répertoire des génériques (références et génériques).

### Résultats obtenus en fonction du type d'enquête

	Nombre de Principes actifs (PA)	Lots contrôlés	PA différents Non-conformes	Lots Non-conformes
<b>Enquêtes programmées sur des paramètres ciblés</b>	77	841	12	34 (4,0 %)
<b>Etalons de travail</b>	205	218	4	4 (1,8 %)
<b>Enquêtes motivées</b>	36	224	7	14 (6,3 %)
<b>Total</b>	318 (PA différents, certains étant communs aux trois catégories)	1283	23	52 (4,1%)

Il est à noter que le nombre de non-conformités (NC) est faible (52 / 1283 lots, soit 4,1%).

### Résultats en fonction de l'origine des Matières Premières (MP) contrôlées (tous programmes confondus)

Origine des Matières Premières	CEP	Lots contrôlés	Lots Non-conformes (NC)
<b>Hors Union Européenne</b>	Avec CEP	186	10 NC (5,4 %)
	Sans CEP	163	7 NC (4,3 %)
	<b>Total hors UE</b>	<b>349</b>	<b>17 NC (4,9 %)</b>
<b>Union Européenne</b>	Avec CEP	223	0 NC (0 %)
	Sans CEP	711	35 NC (4,9 %)
	<b>Total UE</b>	<b>934</b>	<b>35 NC (3,7 %)</b>

### Analyse des non conformités

L'ensemble des non-conformités ou défauts de qualité mis en évidence par les contrôles en laboratoire du site sont analysés et discutés lors de réunions régulières de suivis inter-directions (contrôle, évaluation, inspection) afin de convenir d'actions de suivis adaptées et cohérentes permettant de garantir le meilleur niveau de sécurité sanitaire.

Les non-conformités détectées concernent 52 lots de Principes Actifs :

Nom du Principe Actif	Nombre de lots NC / Nombre total de lots contrôlés	Cause de la NC	CEP	Origine
Céfradine	3 / 3 (100 %)	faible titre et très forte teneur en impuretés	Non	Italie
Cefuroxime Axetyl	1 / 11	Solvant résiduel (benzène)	Non	Inde
Cimétidine	1 / 2	Impuretés	Oui	Chine
Ciprofloxacine	1 / 13 (7,7 %)	Teneur en eau > normes	Oui	Inde
Ciprofloxacine	1 / 13 (7,7 %)	Teneur en eau > normes	Non	Mexique
Diacérhéine	3 / 24	Impuretés > normes	Non	Italie
Erythromycine Propionate	1 / 1 (100 %)	Solvant résiduel (benzène)	Non	Italie
Erythromycine Ethyl succinate	1 / 1 (100 %)	Solvant résiduel (chloroforme)	Non	Italie
Fluconazole	4 / 25	Impuretés > normes	Non	Espagne
Fractions flavonoïques purifiées	1 / 2 (50 %)	Impuretés > normes	Non	France
Minocycline	1 / 10 (10 %)	Impuretés > normes	Non	Italie
Omeprazole	1 / 14 (7,1 %)	Impuretés > normes	Oui	Inde
Paclitaxel	1 / 4 (25 %)	Impuretés > normes	Non	USA
Piroxicam	4 / 6	Contamination du PF	Non	Italie
Pravastatine	2 / 15 (13,3 %)	Teneur en eau > normes	Oui	Japon
Pravastatine	5 / 15 (33,3 %)	Teneur en eau > normes	Oui	Chine
Troxerutine	2 / 6 (33,3 %)	Solvants résiduels (éthylène glycol)	Non	France
Trimétazidine	13 / 36 (36,1%)	Impureté N-méthylée > normes	Non	France
Triméthoprim	1 / 7 (14,3 %)	Une impureté > normes	Non	Inde
Spiramycine	3 / 6 (50% ; contrôle à péremption)	Faible activité MIC Impuretés > normes	Non	Chine
Thiocolchicoside	2 / 2 (100 %)	forte teneur en 1 composé inconnu	Non	France

## **Commentaires**

### **Origine des matières premières**

Pour les matières premières dont l'origine est hors Union Européenne, 4,9 % de non-conformités (17 lots / 349) ont été décelés. Ces non-conformités concernent 8 matières premières : Spiramycine (3 lots) et Cimétidine (1 lot) d'origine chinoise, 2 lots de Ciprofloxacine originaires d'Inde et du Mexique, 1 lot de Paclitaxel provenant des USA et 3 matières premières originaires d'Inde : Céfuroxime Axétil, Oméprazole, Triméthoprime. Elles sont dues à des taux d'impuretés, de solvants résiduels, ou d'humidité supérieurs aux normes, à des problèmes de titrage microbiologique. Un taux d'humidité supérieur aux normes a été décelé sur 7 lots de Pravastatine d'origine chinoise (5 lots) et japonaise (2 lots). Cette non-conformité semble due à un problème de conservation en conditionnement non adéquat.

Pour les matières premières provenant de l'Union Européenne, 3,7 % de non-conformités (35 lots / 934) ont été décelés.

Il n'est pas à ce stade possible de conclure à une différence de qualité des matières premières en fonction de leur origine géographique.

### **CEP**

Sur les 186 lots analysés de principes actifs d'origine hors Union Européenne et titulaires d'un CEP, 10 lots (Cimétidine, Ciprofloxacine, Oméprazole et 7 lots de Pravastatine) ont été trouvés non-conformes (soit 5,4 %). Tous les lots analysés de matières premières d'origine européenne et disposant d'un CEP ont été trouvés conformes.

En ce qui concerne les principes actifs sans CEP : le taux de non-conformités détectées pour les lots de principes actifs ayant une origine Européenne (UE) est de 4,9 % et il est de 4,3 % pour les principes actifs d'origine hors UE : ces taux sont faibles et comparables.

## **3. BILAN ET PERSPECTIVES**

L'analyse des matières premières liée aux programmes de contrôle des spécialités génériques est poursuivie et complétée par des enquêtes spécifiques fondées sur une analyse de risque propre aux problèmes potentiels posés par la qualité pharmaceutique des principes actifs. Différents critères peuvent être considérés : la stabilité des matières premières, leur origine, la présence d'impuretés potentiellement toxiques, le suivi des non-conformités obtenues les années précédentes, mais également l'actualisation des techniques et des normes dans les monographies de la Pharmacopée Européenne, l'évolution des techniques (par exemple Chromatographie Liquide Haute Performance couplée à la Spectrométrie de Masse), ...

L'analyse des non-conformités obtenues les années précédentes permet de cibler certains paramètres critiques :

- les impuretés : leur évaluation représente un test majeur dans l'analyse de la qualité des matières premières, et permet de plus d'établir des profils chromatographiques type, avec des impuretés caractéristiques, en fonction de l'origine des produits.
- la teneur en eau est particulièrement intéressante pour les substances hygroscopiques, elle permet la vérification des conditions de conservation pouvant influencer la stabilité des produits.
- les solvants résiduels : des teneurs supérieures aux limites admises par ICH et la Pharmacopée Européenne ont été décelées, leur contrôle sera poursuivi.

De la qualité de ces études dépend le suivi des actions de santé publique à l'origine des décisions de retraits de lots ou d'arrêts de fabrication. De même la mise en évidence de défauts de qualité est très souvent à l'origine de mesures préventives auprès des industriels, en dehors de tout contexte d'urgence sanitaire, de façon à prévenir des problèmes potentiellement graves et difficilement contrôlables.

**ANNEXE : CONTRÔLES DES PRINCIPES ACTIFS DE MEDICAMENTS CHIMIQUES  
REALISES EN 2008**

Principe Actif	Conclusion	lot	Laboratoire / titulaire d'AMM	Producteur du Principe Actif	CEP
<b>Alfuzosine Chlorhydrate (10)</b>	<b>IR, pH, Substances Apparentées, Angle de Rotation Optique</b>				
ALFUZOSINE CHLORHYDRATE	Conforme	1 lot	TEVA CLASSICS	FARMAK	Oui
ALFUZOSINE CHLORHYDRATE	Conforme	1 lot	SANDOZ	FARMAK	Oui
ALFUZOSINE CHLORHYDRATE	Conforme	1 lot	EG LABO- EUROGÉNÉRICS	FARMAK	Oui
ALFUZOSINE CHLORHYDRATE	Conforme	1 lot	WINTHROP MEDICAMENTS	NOVASEP	Non
ALFUZOSINE CHLORHYDRATE	Conforme	1 lot	SANOFI AVENTIS	NOVASEP	Non
ALFUZOSINE CHLORHYDRATE	Conforme	1 lot	BIOGARAN	HEUMANN	Non
ALFUZOSINE CHLORHYDRATE	Conforme	2 lots	MERCK GENERIQUES	FARMAK	Oui
ALFUZOSINE CHLORHYDRATE	Conforme	1 lot	RANBAXY PHARMACIE GENERIQUES	FARMAK	Oui
ALFUZOSINE CHLORHYDRATE	Conforme	1 lot	RATIOPHARM	FARMAK	Oui
<b>Ambroxol Chlorhydrate (13)</b>	<b>IR, Reaction (a) des chlorures, Substances Apparentées</b>				
AMBROXOL CHLORHYDRATE	Conforme	1 lot	EG LABO- EUROGÉNÉRICS	ERREGIERRE INDUSTRIA CHIMICA	Oui
AMBROXOL CHLORHYDRATE	Conforme	1 lot	EG LABO- EUROGÉNÉRICS	SIFAVITOR	Non
AMBROXOL CHLORHYDRATE	Conforme	1 lot	LEURQUIN- MEDIOLANUM	SIFAVITOR	Non
AMBROXOL CHLORHYDRATE	Conforme	1 lot	TEVA CLASSICS	CAMBREX PROFARMACO	Non
AMBROXOL CHLORHYDRATE	Conforme	1 lot	TEVA CLASSICS	SIFAVITOR	Non
AMBROXOL CHLORHYDRATE	Conforme	1 lot	BOEHRINGER INGELHEIM	BIDACHEM	Oui
AMBROXOL CHLORHYDRATE	Conforme	1 lot	BOEHRINGER INGELHEIM	BIDACHEM	Oui
AMBROXOL CHLORHYDRATE	Conforme	1 lot	BIOGARAN	ERREGIERRE	Oui
AMBROXOL CHLORHYDRATE	Conforme	2 lots	ARROW GENERIQUES	ERREGIERRE	Oui
AMBROXOL CHLORHYDRATE	Conforme	1 lot	RATIOPHARM	ERREGIERRE	Oui
AMBROXOL CHLORHYDRATE	Conforme	1 lot	MERCK GENERIQUES	MEDIOLAST	Non
AMBROXOL CHLORHYDRATE	Conforme	1 lot	SANDOZ	ERREGIERRE	Non
<b>Amlodipine besilate (1)</b>	<b>Solvants Résiduels</b>				
AMLODIPINE BESILATE	Conforme	1 lot	PFIZER	PFIZER PHARMACEUTICALS*	Oui
<b>Buprenorphine Chlorhydrate (1)</b>	<b>Solvants Résiduels</b>				
BUPRENORPHINE CHLORHYDRATE	Conforme	1 lot	SCHERING-PLOUGH	RECKITT BENCKISER	Non
<b>Carvedilol (1)</b>	<b>Solvants Résiduels</b>				

Principe Actif	Conclusion	lot	Laboratoire / titulaire d'AMM	Producteur du Principe Actif	CEP
CARVEDILOL	Conforme	1 lot	ROCHE	ROCHE Diagnostics	Oui
<b>Flecainide acetate (1)</b>	<b>Solvants Résiduels</b>				
FLECAINIDE ACETATE	Conforme	1 lot	3 M SANTE	3M SANTE	Non
<b>Fluconazole (25)</b>	<b>Identification par CLHP, Substances Apparentées</b>				
FLUCONAZOLE	Conforme	1 lot	PANPHARMA	MATRIX laboratories*	Non
FLUCONAZOLE	Conforme	1 lot	EG LABO-EUROGÉNÉRICS	INKE	Non
FLUCONAZOLE	Conforme	4 lots	BIOGARAN	INKE	Non
FLUCONAZOLE	Conforme	1 lot	RANBAXY PHARMACIE GÉNÉRIQUES	INKE	Non
FLUCONAZOLE	Non Conforme	1 lot	RANBAXY PHARMACIE GÉNÉRIQUES	INKE	Non
FLUCONAZOLE	Conforme	3 lots	RATIOPHARM	INKE	Non
FLUCONAZOLE	Non Conforme	1 lot	RATIOPHARM	INKE	Non
FLUCONAZOLE	Conforme	2 lots	ZYDUS	GLENMARK PHARMACEUTICALS*	Non
FLUCONAZOLE	Conforme	3 lots	SANDOZ	QUIMICA SINTETICA	Non
FLUCONAZOLE	Non Conforme	2 lots	ARROW GÉNÉRIQUES	INKE	Non
FLUCONAZOLE	Conforme	1 lot	ARROW GÉNÉRIQUES	INKE	Non
FLUCONAZOLE	Conforme	2 lots	EG LABO-EUROGÉNÉRICS	INKE	Non
FLUCONAZOLE	Conforme	2 lots	AGUETTANT	INKE	Non
FLUCONAZOLE	Conforme	1 lot	PFIZER	PFIZER	Non
<b>Ibuprofène (1)</b>	<b>Solvants Résiduels</b>				
IBUPROFENE	Conforme	1 lot	ABBOTT	BASF*	Non
<b>Mianserine Chlorhydrate (19)</b>	<b>IR, Reaction (a) des chlorures, Substances Apparentées</b>				
MIANSERINE CHLORHYDRATE	Conforme	3 lots	EG LABO-EUROGÉNÉRICS	HEUMANN PCS	Oui
MIANSERINE CHLORHYDRATE	Conforme	3 lots	RANBAXY PHARMACIE GÉNÉRIQUES	EUTICALS	Non
MIANSERINE CHLORHYDRATE	Conforme	1 lot	SANDOZ	HEUMANN PCS	Oui
MIANSERINE CHLORHYDRATE	Conforme	1 lot	ORGANON	DIOSYNTH BV	Oui
MIANSERINE CHLORHYDRATE	Conforme	1 lot	ORGANON	HEUMANN PCS	Oui
MIANSERINE CHLORHYDRATE	Conforme	2 lots	TEVA CLASSICS	HEUMANN PCS	Non
MIANSERINE CHLORHYDRATE	Conforme	2 lots	RATIOPHARM	EUTICALS	Non
MIANSERINE CHLORHYDRATE	Conforme	3 lots	WINTHROP MEDICAMENTS	HEUMANN PCS	Oui

Principe Actif	Conclusion	lot	Laboratoire / titulaire d'AMM	Producteur du Principe Actif	CEP
MIANSERINE CHLORHYDRATE	Conforme	2 lots	ARROW GENERIQUES	EUTICALS	Non
MIANSERINE CHLORHYDRATE	Conforme	1 lot	MERCK GENERIQUES	EUTICALS	Non
<b>Ondansetron Chlorhydrate dihydrate(11)</b>	<b>IR, Impureté B, Substances Apparentées, Teneur en eau</b>				
ONDANSETRON CHLORHYDRATE DIHYDRATE	Conforme	1 lot	MAYNE PHARMA	Dr REDDY'S*	Non
ONDANSETRON CHLORHYDRATE DIHYDRATE	Conforme	1 lot	BIOGARAN	INKE	Non
ONDANSETRON CHLORHYDRATE DIHYDRATE	Conforme	1 lot	RANBAXY PHARMACIE GENERIQUES	INKE	Non
ONDANSETRON CHLORHYDRATE DIHYDRATE	Conforme	1 lot	GLAXOSMITHKLINE	GLAXOSMITHKLINE	Non
ONDANSETRON CHLORHYDRATE DIHYDRATE	Conforme	1 lot	MERCK GENERIQUES	Dr REDDY'S*	Non
ONDANSETRON CHLORHYDRATE DIHYDRATE	Conforme	1 lot	RATIOPHARM	INKE	Non
ONDANSETRON CHLORHYDRATE DIHYDRATE	Conforme	1 lot	ARROW GENERIQUES	INKE	Non
ONDANSETRON CHLORHYDRATE DIHYDRATE	Conforme	1 lot	ARROW GENERIQUES	TEVA PHARMACEUTICALS WORKS	Non
ONDANSETRON CHLORHYDRATE DIHYDRATE	Conforme	1 lot	SANDOZ	Dr REDDY'S*	Non
ONDANSETRON CHLORHYDRATE DIHYDRATE	Conforme	2 lots	EG LABO- EUROGÉNÉRICS	Dr REDDY'S*	Non
<b>Pentoxifylline (5)</b>	<b>IR, Substances Apparentées, Perte à la Dessiccation, Dosage (potentiométrie)</b>				
PENTOXIFYLLINE	Conforme	1 lot	SANDOZ	PLANTEX*	Non
PENTOXIFYLLINE	Conforme	1 lot	RANBAXY PHARMACIE GENERIQUES	CHEMAGIS	Non
PENTOXIFYLLINE	Conforme	1 lot	BOUCHARA RECORDATI	CHEMAGIS	Oui
PENTOXIFYLLINE	Conforme	1 lot	AVENTIS	CHEMAGIS	Oui
PENTOXIFYLLINE	Conforme	1 lot	MYLAN	CHEMAGIS	Oui
<b>Prednisone (12)</b>	<b>IR, Angle de Rotation Optique, Substances Apparentées, Perte à la Dessiccation</b>				
PREDNISONE	Conforme	1 lot	SANDOZ	SANOFI AVENTIS	Oui
PREDNISONE	Conforme	1 lot	ALMUS FRANCE	AVENTIS	Oui
PREDNISONE	Conforme	1 lot	EG LABO- EUROGÉNÉRICS	AVENTIS PHARMA	Oui
PREDNISONE	Conforme	1 lot	BIOGARAN	AVENTIS PHARMA	Non
PREDNISONE	Conforme	3 lots	SANOFI AVENTIS	SANOFI CHIMIE	Non
PREDNISONE	Conforme	1 lot	ARROW GENERIQUES	SANOFI AVENTIS	Oui
PREDNISONE	Conforme	1 lot	TEVA CLASSICS	SANOFI CHIMIE	Oui
PREDNISONE ANHYDRE MICRONISEE	Conforme	2 lots	MERCK GENERIQUES	SANOFI AVENTIS	Non
PREDNISONE ANHYDRE MICRONISEE	Conforme	1 lot	RATIOPHARM	AVENTIS	Oui

Principe Actif	Conclusion	lot	Laboratoire / titulaire d'AMM	Producteur du Principe Actif	CEP
<b>Rilmenidine dihydrogenophosphate (10)</b>	<b>IR, Substances Apparentées</b>				
RILMENIDINE DIHYDROGENOPHOSPHATE	Conforme	1 lot	ARROW GENERIQUES	CHONGQING SUCCEWAY PHARMACEUTICAL*	Non
RILMENIDINE DIHYDROGENOPHOSPHATE	Conforme	1 lot	ZYDUS	CHONGQING SUCCEWAY*	Non
RILMENIDINE DIHYDROGENOPHOSPHATE	Conforme	1 lot	SERVIER	ORIL	Non
RILMENIDINE DIHYDROGENOPHOSPHATE	Conforme	1 lot	WINTHROP MEDICAMENTS	CHONGQING SUCCEWAY*	Non
RILMENIDINE DIHYDROGENOPHOSPHATE	Conforme	1 lot	EG LABO-EUROGÉNÉRICS	CHONGQING SUCCEWAY*	Non
RILMENIDINE DIHYDROGENOPHOSPHATE	Conforme	1 lot	RANBAXY PHARMACIE GENERIQUES	CHONGQING SUCCEWAY*	Non
RILMENIDINE DIHYDROGENOPHOSPHATE	Conforme	1 lot	BIOGARAN	ORIL	Non
RILMENIDINE DIHYDROGENOPHOSPHATE	Conforme	2 lots	MERCK GENERIQUES	GRINDEX	Non
RILMENIDINE DIHYDROGENOPHOSPHATE	Conforme	1 lot	RATIOPHARM	SIFAVITOR	Non
<b>Tamoxifène (17)</b>	<b>Identification par CLHP, Substances Apparentées</b>				
TAMOXIFENE CITRATE	Conforme	2 lots	RANBAXY PHARMACIE GENERIQUES	CHEMISCHE FABRIK BERG	Non
TAMOXIFENE CITRATE	Conforme	2 lots	BIOGARAN	EGIS PHARMACEUTICALS	Oui
TAMOXIFENE CITRATE	Conforme	1 lot	TEVA SANTE	HEUMANN PCS	Oui
TAMOXIFENE CITRATE	Conforme	1 lot	EG LABO-EUROGÉNÉRICS	EGIS Pharmaceuticals	Non
TAMOXIFENE CITRATE	Conforme	2 lots	RATIOPHARM	HEUMANN PCS	Oui
TAMOXIFENE CITRATE	Conforme	2 lots	ASTRAZENECA	HEUMANN PCS	Non
TAMOXIFENE CITRATE	Conforme	2 lots	ZYDUS FRANCE	HEUMANN PCS	Oui
TAMOXIFENE CITRATE	Conforme	1 lot	EG LABO-EUROGÉNÉRICS	EGIS Pharmaceuticals	Non
TAMOXIFENE CITRATE	Conforme	2 lots	SANDOZ	HEUMANN PCS	Oui
TAMOXIFENE CITRATE	Conforme	2 lots	MERCK GENERIQUES	HEUMANN PHARMA	Oui
<b>Tamsulosine Chlorhydrate (1)</b>	<b>Solvants Résiduels</b>				
TAMSULOSINE CHLORHYDRATE	Conforme	1 lot	BOEHRINGER INGELHEIM	ASTELLAS PHARMA EUROPE	Non
<b>Contrôles émanant des directions de l'Évaluation et de l'Inspection (63) - Tests réalisés selon les demandes</b>					
DIACERHEINE	Conforme	5 lots	NEGMA LERADS	GIREX	Non
DIACERHEINE	Analyse avec remarque(s)	2 lots	BIOGARAN	SYNTECO	Non
DIACERHEINE	Conforme	2 lots	BIOGARAN	SYNTECO	Non
DIACERHEINE	Non Conforme	2 lots	BIOGARAN	SYNTECO	Non

Principe Actif	Conclusion	lot	Laboratoire / titulaire d'AMM	Producteur du Principe Actif	CEP
DIACERHEINE	Conforme	2 lots	MYLAN	SYNTECO	Non
DIACERHEINE	Conforme	6 lots	SUBSTIPHARM	INTERQUIM*	Non
DIACERHEINE	Analyse avec remarque(s)	2 lots	SUBSTIPHARM	INTERQUIM*	Non
DIACERHEINE	Non Conforme	1 lot	TEVA CLASSICS	SYNTECO	Non
DIACERHEINE	Analyse avec remarque(s)	2 lots	TEVA CLASSICS	ICROM	Non
DOXYCYCLINE HYCLATE	Conforme	1 lot	ARROW GENERIQUES	SHANGHAI INTERNATIONAL PHARMACEUTICALS*	Non
DOXYCYCLINE HYCLATE	Conforme	1 lot	ELERTE	SHANGHAI INTERNATIONAL PHARMACEUTICALS*	Non
DOXYCYCLINE MONOHYDRATE	Conforme	1 lot	EXPANSCIENCE	SHANGHAI INTERNATIONAL PHARMACEUTICALS*	Non
DOXYCYCLINE MONOHYDRATE	Conforme	1 lot	SINCLAIR	SHANGHAI INTERNATIONAL PHARMACEUTICALS*	Non
PROPYLENE GLYCOL	Non Conforme	2 lots	TEVA CLASSICS	REPSOL	Non
PROPYLENE GLYCOL	Conforme	1 lot	TEVA CLASSICS	BASF	Non
PROPYLENE GLYCOL	Conforme	1 lot	TEVA CLASSICS	REPSOL	Non
PROPYLENE GLYCOL	Non Conforme	1 lot	TEVA CLASSICS	REPSOL	Non
PROPYLENE GLYCOL	Non Conforme	1 lot	TEVA CLASSICS	Non indiqué	Non
PENICILLINE V BENZATHINE	Remarque	3 lots	UCB PHARMA	Non indiqué	Non
PENICILLINE V BENZATHINE	Remarque	1 lot	SANDOZ	Non indiqué	Non
L-CARNITINE L-TARTRATE	Analyse avec remarque(s)	1 lot	Non indiqué	Non indiqué	Non
L-CARNITINE TARTRATE	Analyse avec remarque(s)	1 lot	Non indiqué	Non indiqué	Non
L-CARNITINE L-TARTRATE	Analyse avec remarque(s)	1 lot	Non indiqué	Non indiqué	Non
L-CARNITINE BASE	Analyse avec remarque(s)	1 lot	Non indiqué	SHENYANG DONGYU FINE CHEMICALS CO.*	Non
L-CARNITINE FEED GRADE	Analyse avec remarque(s)	1 lot	Non indiqué	SHENYANG DONGYU FINE CHEMICALS CO.*	Non
FINASTERIDE	Conforme	1 lot	PHARMACIE SANTARELLI	FAGRON	Non
FINASTERIDE	Conforme	2 lots	PHARMACIE FLAK	FAGRON	Non
FINASTERIDE	Conforme	3 lots	MERCK SHARP & DOHME CHIBRET	MERCK SHARP & DOHME*	Non
CAPSULAC 60 (LACTOSE ATOMISE)	Conforme	1 lot	PHARMACIE SANTARELLI	DISTRIB3	Non
LACTOSE	Conforme	1 lot	PHARMACIE SANTARELLI	COOPERATION PHARMACEUTIQUE	Non

Principe Actif	Conclusion	lot	Laboratoire / titulaire d'AMM	Producteur du Principe Actif	CEP
				FRANCAISE	
LACTOSE MONOHYDRATE	Conforme	1 lot	PHARMACIE FLAK	ADP Laboratoire Pharmaceutique	Non
POUDRE "RIMONABANT"	Non Conforme	3 lots	Non indiqué	Non indiqué	Non
RIMONABANT BASE	Conforme	1 lot	SANOFI CHIMIE	SANOFI CHIMIE	Non
RIMONABANT FORME II	Conforme	3 lots	SANOFI CHIMIE	Non indiqué	Non
EPHEDRINE CHLORHYDRATE	Conforme	1 lot	SEPTODONT	EMMELEN BIOTECH PHARMACEUTICALS*	Non
EPHEDRINE CHLORHYDRATE	Conforme	1 lot	RENAUDIN	BASF Generics	Non
EPHEDRINE CHLORHYDRATE	Conforme	2 lots	AGUETTANT	LASERSON	Non
<b>ETUDE COLLABORATIVE (10)</b>					
DIHYDROERGOTAMINE MESILATE	Conforme	1 lot	CONSEIL DE L'EUROPE	Non indiqué	Non
BETAHISTINE MESILATE	Conforme	1 lot	CONSEIL DE L'EUROPE	Non indiqué	Non
DOXAZOSINE MESILATE	Conforme	1 lot	CONSEIL DE L'EUROPE	Non indiqué	Non
PHENTOLAMINE MESILATE	Conforme	1 lot	CONSEIL DE L'EUROPE	Non indiqué	Non
EPROSARTAN MESILATE	Conforme	1 lot	SOLVAY PHARMA	LONZA*	Non
DIHYDRALAZINE MESILATE	Conforme	1 lot	GENOPHARM	NOVARTIS PHARMA*	Non
DEFEROXAMINE MESILATE	Conforme	1 lot	NOVARTIS PHARMA	NOVARTIS PHARMA*	Non
PEFLOXACINE MESILATE	Conforme	1 lot	FAMAR	FAMAR	Non
DOLASETRON MESILATE	Conforme	1 lot	SANOFI AVENTIS	SANOFI CHIMIE	Non
SAQUINAVIR MESILATE	Conforme	1 lot	CONSEIL DE L'EUROPE	Non indiqué	Non

\* : hors Union Européenne