

DIRECTION DE L'INSPECTION
Pôle inspection des matières premières

Date : 30/03/2016
Version : 1 publique
Statut : Final

ETAT DES LIEUX SUR LA SUBSTANCE ACTIVE AMOXICILLINE

p	
I. INTRODUCTION	2
II. RAPPEL DU CONTEXTE	3
III. REGLEMENTATION APPLICABLE / GUIDES EN VIGUEUR	3
IV. APPROVISIONNEMENT EN AMOXICILLINE	3
IV.1. Procédé d'obtention	3
IV.2. Sources d'approvisionnement des sites de fabrication des spécialités pharmaceutiques en France	5
V. EVALUATION DES FABRICANTS D'AMOXICILLINE PAR LES ETABLISSEMENTS PHARMACEUTIQUES	8
VI. BILAN DES INSPECTIONS RECENTES	8
VI.1. Collaboration entre autorités compétentes	8
VI.2. Suivi des sites de fabrication de l'Amoxicilline (sodique ou trihydratée) par les autorités internationales depuis 2010	9
VII. CONCLUSION	12
VIII. LISTE DES REFERENCES	13
IX. ACRONYMES	15
X. ANNEXES	16
X.1. Annexe 1 : Liste des établissements pharmaceutiques et spécialités pharmaceutiques	16

Diffusion

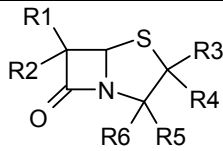
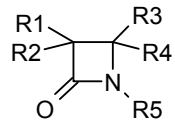
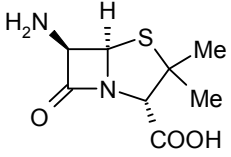
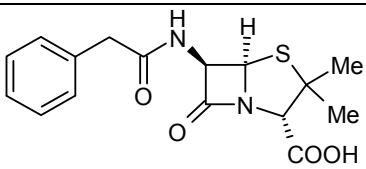
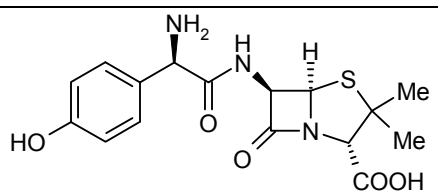
Site internet de l'ANSM

I. INTRODUCTION

L'Amoxicilline est un antibiotique de la famille des Bêta-lactamines qui comprend 5 classes structurales :

- les pénicillines (ex. : Ampicilline/Amoxicilline/Oxacilline) ;
- les céphalosporines (ex. Céphalexine/Céfaclor) ;
- les carbapénèmes (ex. Imipénème/Méropénème) ;
- les carbacéphèmes (ex. Loracarbef) ;
- les monobactames (ex. Aztréonam).

La structure des pénicillines dérive du noyau pénème, qui comporte un cycle azétidine-2-one. L'acide 6-aminopénicillanique (6-APA) constitue la structure de base des pénicillines, la substitution par acylation de la fonction amine conduisant à des dérivés se distinguant par leur pharmacocinétique, leur stabilité, le spectre antibiotique et la résistance aux β -lactamases.

	Noyau pénème
	Azétidine 2-one (β lactame)
	Acide 6-aminopénicillanique (6-APA)
	Pénicilline G (PEN G)
	Amoxicilline

L'Amoxicilline fait partie du groupe des pénicillines à spectre élargi, encore appelées pénicillines du groupe "A" (Ampicilline et apparentées). Le spectre de ces pénicillines hémi-synthétiques correspond à celui de la Benzyl-pénicilline (PEN G), étendu à certains bacilles à Gram négatif. L'effet bactéricide des pénicillines intervient par inhibition de la transpeptidation, étape nécessaire à l'élaboration du peptidoglycane, polymère majeur de la paroi des bactéries.

Cet antibiotique, couramment utilisé depuis le début des années 1980 en traitement des infections broncho-pulmonaires, pleurales ainsi que ORL [Amoxicilline : Clamoxyl® ; Amoxicilline et acide Clavulanique (inhibiteur de β -lactamases) : Augmentin®] est enregistré en France dans plusieurs spécialités (princeps et nombreux génériques). Il fait partie de la liste des médicaments essentiels de l'OMS.

Selon le type de spécialité pharmaceutique, l'Amoxicilline est présente sous deux formes :

- Amoxicilline sodique stérile pour les spécialités injectables (IM/IV) ;
- Amoxicilline trihydratée pour les spécialités orales.

Sa posologie peut être supérieure à 2 g / jour. La forme injectable est indispensable dans la prise en charge des patients ne pouvant pas bénéficier des formes orales.

L'étude publiée en novembre 2014 par l'ANSM et consacrée à l'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2013¹ souligne qu'à l'hôpital ou en ville, les pénicillines constituent la classe d'antibiotiques la plus utilisée, leur usage s'étant même accru en ville durant la période étudiée. Si l'Amoxicilline demeure la molécule de référence, c'est en association avec l'acide Clavulanique qu'elle est le plus utilisée. Il est à noter que cette association fait partie de la liste des antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes².

L'Amoxicilline (seule ou en association) se situe, en quantité, au 5^{ième} rang des substances actives les plus vendues en ville en 2013, et au premier rang des génériques avec 39 millions de boîtes d'Amoxicilline et 18 millions de boîtes d'Amoxicilline/acide Clavulanique³. Sa disponibilité constitue donc un enjeu majeur pour le traitement des patients dans les pathologies d'infections bactériennes à germes sensibles. La liste exhaustive des spécialités commercialisées en 2015 sur le territoire national se trouve en [Annexe 1](#).

Cette synthèse a pour but de dresser un état des lieux relatif à la qualité et à l'approvisionnement en Amoxicilline (sodique et trihydratée) utilisée dans des médicaments mis sur le marché national, à partir des informations collectées lors d'une enquête diligentée auprès des établissements pharmaceutiques donneurs d'ordre, et des résultats des inspections des sites de fabrication.

II. RAPPEL DU CONTEXTE

En mai 2013, les problèmes de qualité (test annuel de simulation du procédé aseptique non conforme) rencontrés par un fabricant de la substance active Amoxicilline sodique stérile utilisée dans les spécialités du laboratoire Panpharma avaient engendré une rupture de stock pour les médicaments Amoxicilline Panpharma 1g, poudre pour solution injectable et Amoxicilline Panpharma 2g, poudre pour solution injectable. Le report massif des ventes sur la spécialité Clamoxyl[®], poudre pour solution injectable des laboratoires GSK avait conduit à une nouvelle situation de rupture de stock⁴.

Par ailleurs, l'inspection du site "Zhuhai United Laboratories Co, Ltd" réalisée du 30 mars 2015 au 02 avril 2015 par la DEQM et les autorités roumaines a conduit à l'émission d'un avis de non-conformité sur la base EudraGMDP (n° NCF/011/RO) et à la décision de suspendre le CEP 2013-125 concernant la fabrication d'Amoxicilline sodique stérile⁵. En France, cette décision impactait directement les médicaments Amoxicilline Panpharma 1g, poudre pour solution injectable et Amoxicilline Panpharma 2g, poudre pour solution injectable. Après examen de tous les éléments recueillis au cours de l'enquête, des mesures conservatoires mises en place, et compte-tenu du caractère indispensable de cette substance active en France, en Roumanie, et au Royaume-Uni, un certificat BPF restreint (n° 016/2015/RO)⁵ a été émis pour autoriser l'utilisation de cette SA dans les trois pays, jusqu'à qualification d'un nouveau fournisseur par chaque détenteur d'AMM.

Ces incidents soulignent la criticité de l'approvisionnement en substance active Amoxicilline (sodique ou trihydratée) sur la disponibilité des spécialités présentes sur le marché national.

III. REGLEMENTATION APPLICABLE / GUIDES EN VIGUEUR

Les référentiels de bonnes pratiques, opposables ou non opposables, applicables à l'Amoxicilline sont listés ci-après :

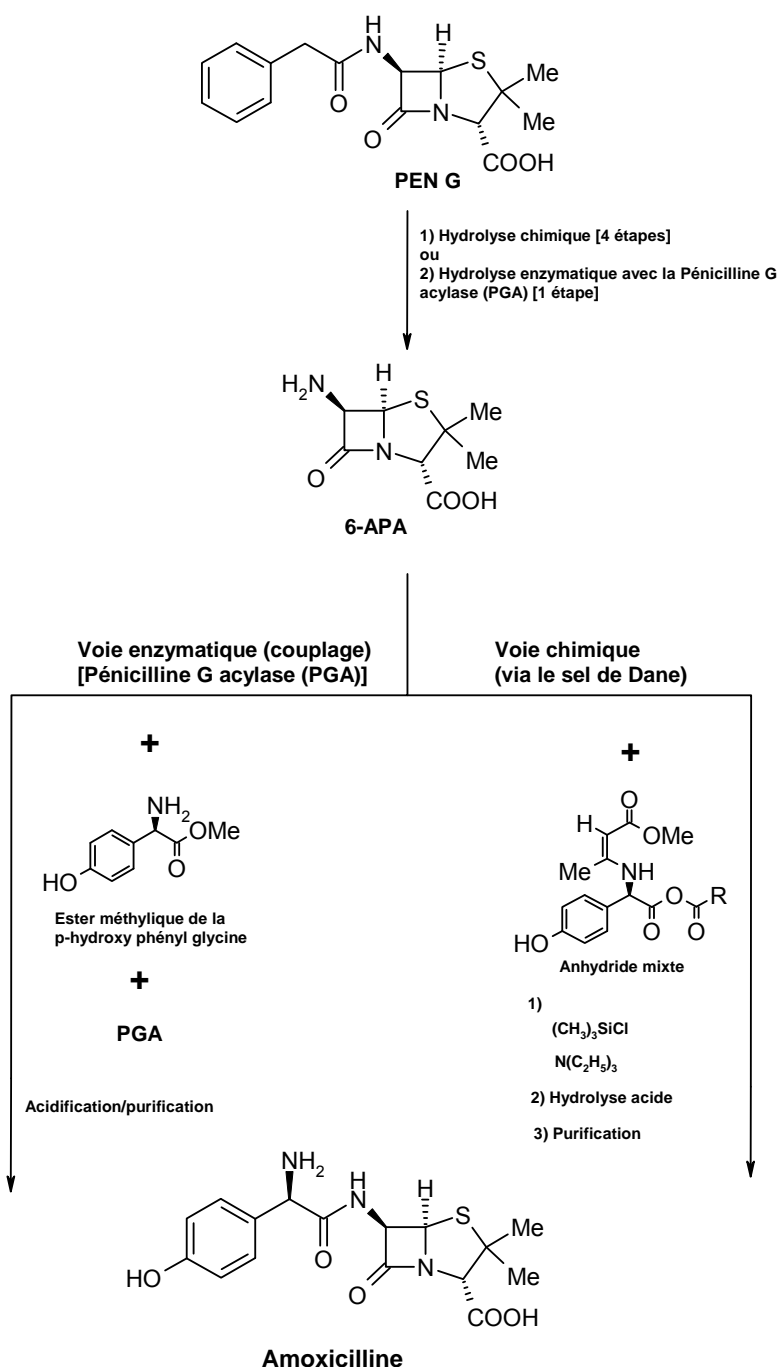
- Partie II des Bonnes Pratiques de Fabrication pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments ;
- Ligne directrice 1 du Guide européen des Bonnes Pratiques de Fabrication : Fabrication de médicaments stériles ;
- Pharmacopée européenne monographie n° 0577 : Amoxicilline sodique (produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation) ;
- Pharmacopée européenne monographie n° 0260 : Amoxicilline trihydratée (produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation) ;
- Un projet de révision des monographies PE n° 0260 et 0577, présenté dans le volume 26.2 de Pharmeuropa de juillet 2014, est actuellement en cours d'examen.

IV. APPROVISIONNEMENT EN AMOXCILLINE

IV.1. Procédé d'obtention

Au niveau des productions industrielles décrites dans la littérature, les procédés d'obtention de l'Amoxicilline trihydratée à partir de l'intermédiaire clé 6-APA sont chimiques ou enzymatiques⁶. Le 6-APA est quant à lui obtenu à partir de pénicilline G (PEN G / Benzyl-pénicilline) après rupture de la liaison amide [-CONH-], via l'utilisation de méthodes enzymatiques ou chimiques.

Exemples de procédés d'obtention de l'Amoxicilline :



Les méthodes d'obtention classiques par voie chimique (via le sel de Dane) de l'Amoxicilline impliquent typiquement plus de 10 étapes, nécessitent des températures réactionnelles basses (- 30°C), et utilisent des solvants toxiques comme le chlorure de méthylène ainsi que des réactifs de silylation. Il est reporté que la production d'un kilogramme d'Amoxicilline génère jusqu'à environ 70 kg de déchets non recyclables⁷.

A contrario, les méthodes enzymatiques nécessitent beaucoup moins d'étapes, utilisent des conditions réactionnelles plus douces, et génèrent moins de déchets.

Cette dernière approche est en voie d'implantation pour les productions industrielles : la synthèse enzymatique est utilisée par DSM depuis 2006, et le sera prochainement par GSK sur son site de Singapour⁸.

Il est à noter dans la littérature des essais d'obtention «one-pot» d'Amoxicilline directement à partir de PEN G⁷.

De nombreuses voies de synthèse d'Amoxicilline sodique à partir d'Amoxicilline trihydratée sont décrites dans la littérature (par exemple traitement par l'hydroxyde de sodium, ou le 2-éthyl hexanoate de sodium, ou le diéthyl oxaloacétate de sodium)⁹.

IV.2. Sources d'approvisionnement des sites de fabrication des spécialités pharmaceutiques en France

Dans le cadre de sa mission de surveillance des produits de santé, une enquête a été diligentée par l'ANSM en mars 2015 auprès des 13 établissements pharmaceutiques détenteurs d'AMM pour des spécialités dont la substance active est l'Amoxicilline (sodique ou trihydratée), afin de dresser un état des lieux des fabricants de la substance active Amoxicilline utilisée dans les médicaments mis sur le marché national.

11 fabricants d'Amoxicilline ont été identifiés* :

Pays	Fabricants de SA	SA	Nombre d'établissements pharmaceutiques approvisionnés
Autriche	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 KUNDL	Amoxicilline sodique stérile	3
Autriche	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 KUNDL	Amoxicilline trihydratée	4
Espagne	Deretil, SA Villaricos, 04618 Cuevas Del Almanzora, Almería	Amoxicilline trihydratée	7
Espagne	Sandoz Industrial Products SA Ctra Granollers Cardedeu C 251 km 4 Les Franqueses Del Valles 08520 Barcelona	Amoxicilline trihydratée	10
Espagne	Sandoz Industrial Products SA Poligon Industrial Mas Puigvert E - 08389 Palafolls, Barcelona	Amoxicilline sodique stérile	3
Etats Unis	Teva Pharmaceuticals USA Inc. 5000 Christopher Drive MO 65265 Mexico	Amoxicilline trihydratée	1
Inde	DSM Anti Infectives India Ltd Bhai Mohan Singh Nagar, District Nawanshahr, Toansa, 144 533 Punjab	Amoxicilline trihydratée	3
République Populaire de Chine	Zhuhai United Laboratories Co Ltd Sanzao Science & Technology Park, National Hi-Tech Zone, Zhuhai, Guandong, 519040	Amoxicilline sodique stérile	1
Singapour	GSK 38 Quality Road Jurong Industrial estate, Jurong 618809	Amoxicilline trihydratée	4
Sultanat d'Oman	Oman Chemicals plot n°8186 Buraimi Industrial Area Mahadha road 512 Al Buraimi	Amoxicilline trihydratée	1

* : Les deux fabricants suivants n'ont pas été pris en compte dans l'étude :

- **Ranbaxy Laboratories Ltd** localisé P.O Rail Majra, Nawanshahr District India – 144533 Toansa, Punjab (Inde) dont la production est arrêtée depuis janvier 2013 (dernière utilisation de 469 kg d'Amoxicilline trihydratée en 2014 ; 1 client pharmaceutique) ;

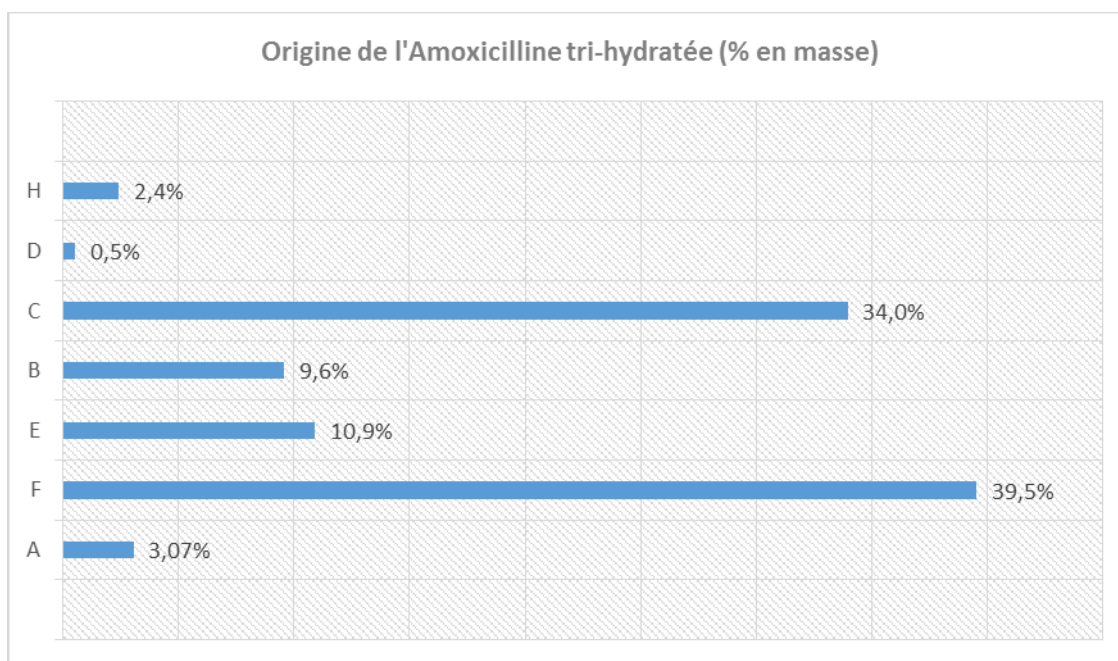
- **Antibioticos** localisé avda de Antibioticos 59/61 24009 LEON (Espagne) dont la production est arrêtée depuis mars 2013 (dernière utilisation de 586 kg d'Amoxicilline trihydratée en 2012 ; 1 client pharmaceutique).

Cet établissement, repris en novembre 2014 par le fond d'investissement "Black Toro Capital", a récemment changé de nom : "Antibioticos Leon, S.A.". Ce site est le seul en Europe pour l'obtention de pénicilline G (PEN G), avec une capacité de fermentation industrielle de 3070 m³ (dernière opération de fermentation réalisée en juillet 2011).

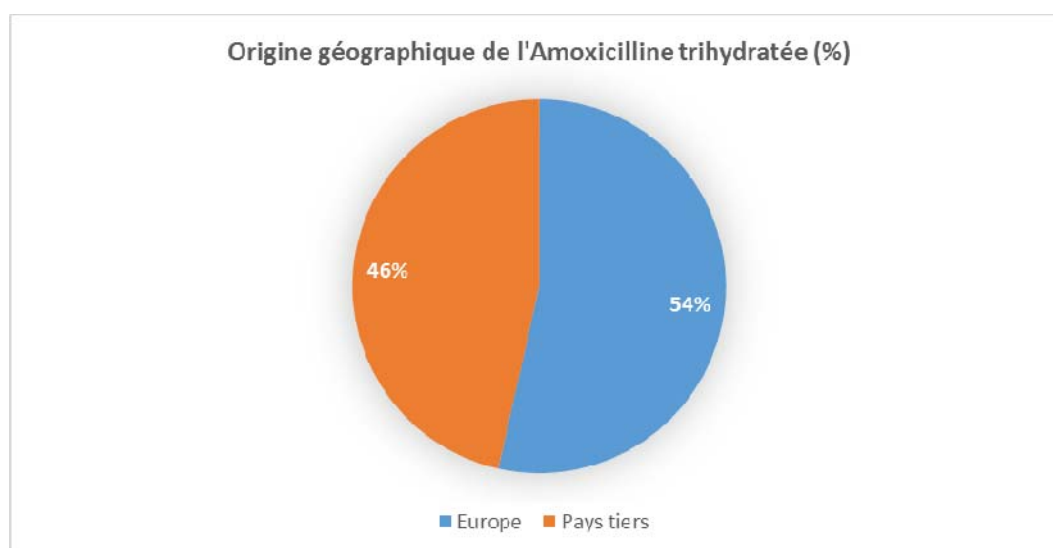
A la lecture du tableau précédent, il apparaît une importante implantation européenne des établissements de fabrication d'Amoxicilline. Toutefois, il est nécessaire de noter que la fabrication des matières premières en amont de la substance active (PEN G et 6-APA) était réalisée en 2015 exclusivement dans des pays tiers à l'Europe, principalement en République Populaire de Chine.

Amoxicilline trihydratée :

A partir des données transmises par les opérateurs sur une période de 3 ans (2012 à 2014), il ressort qu'environ 500 tonnes d'Amoxicilline trihydratée sont utilisées annuellement pour la fabrication de médicaments mis sur le marché national. Deux fabricants majeurs, **C** et **F**, ont été mis en évidence (les noms des établissements ont été anonymisés pour des raisons de confidentialité quant aux volumes approvisionnés).



Il est à noter que 46% de l'Amoxicilline trihydratée proviennent de pays tiers à l'Europe.



V. EVALUATION DES FABRICANTS D'AMOXICILLINE PAR LES ETABLISSEMENTS PHARMACEUTIQUES

Les sites de fabrication d'Amoxicilline (sodique et trihydratée) situés en Europe ou en pays tiers sont régulièrement audités par les établissements pharmaceutiques donneurs d'ordre.

A l'examen des données communiquées par les opérateurs sur les trois dernières années, il ressort que deux périodicités d'audit des sites de fabrication ont été définies en fonction de la criticité de la substance active :

- 2 ans pour l'Amoxicilline sodique stérile (spécialités pharmaceutiques injectables) ;
- 3 ans pour l'Amoxicilline trihydratée (spécialités pharmaceutiques orales).

VI. BILAN DES INSPECTIONS RECENTES

VI.1. Collaboration entre autorités compétentes

L'application des textes est régulièrement vérifiée lors des inspections quels que soient la catégorie d'établissements (fabricants, distributeurs ou importateurs), les lieux de fabrication des médicaments (France et pays tiers, sachant que pour le territoire de l'Union européenne, ce sont les autorités nationales compétentes concernées qui sont en charge des inspections des établissements situés sur leur territoire) et la catégorie de médicaments (princeps et génériques).

D'un point de vue global, les inspections confirment une mondialisation des acteurs intervenant dans la chaîne de production et de distribution des substances actives, plus particulièrement en Asie. Cette dispersion des opérateurs rend plus difficile leur suivi et leur contrôle tant par les donneurs d'ordre au travers d'audits que par les autorités compétentes par les inspections.

L'action de l'ANSM s'inscrit donc dans un cadre coordonné avec les autres Etats Membres de l'UE et la DEQM, tout particulièrement pour ce qui concerne les inspections dans des pays situés en dehors de l'Union. Ce cadre est porté principalement par le caractère obligatoire de la reconnaissance mutuelle des inspections réalisées par les autres Etats Membres de l'UE et de l'échange d'information. Il faut donc envisager la capacité d'inspection non seulement sur les seules ressources françaises mais aussi en y ajoutant celles des autres Etats Membres et de la DEQM ainsi que celles d'Etats ayant conclu des accords spécifiques avec l'UE.

L'ANSM et ses homologues des agences européennes et internationales coordonnent en conséquence leurs actions d'inspections afin d'optimiser la surveillance de ces activités en pays tiers. Des inspections conjointes et des échanges concernant la programmation des inspections, organisées en liaison avec l'EMA, la DEQM, et l'OMS notamment, permettent ainsi de couvrir les sites lointains et d'échanger des informations sur les résultats de ces inspections. Une mutualisation des résultats des inspections est réalisée en intra-européen via une base de données qui contient tous les certificats de conformité délivrés par les autorités nationales de régulation concernées y compris pour des inspections extra-communautaires (<http://eudragmp.ema.europa.eu/>).

Cette stratégie de surveillance par les autorités s'établit dans un contexte réglementaire harmonisé au niveau communautaire dans lequel la responsabilité quant à la qualité des substances actives incombe en premier lieu aux fabricants de médicaments, dont la Personne Qualifiée (Pharmacien Responsable en France) en est le garant.

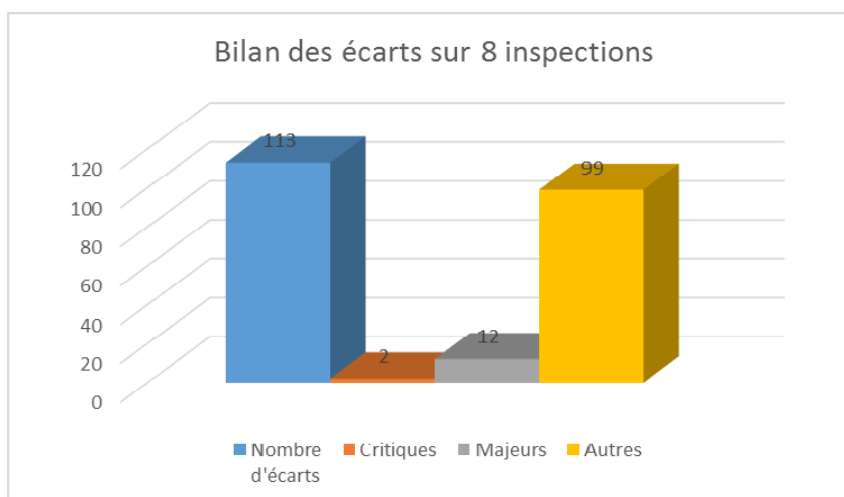
VI.2. Suivi des sites de fabrication de l'Amoxicilline (sodique ou trihydratée) par les autorités internationales depuis 2010

Fabricants de SA	SA	Inspections par les autorités internationales	conformité aux BPF
Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 KUNDL (Autriche)	Amoxicilline sodique stérile Amoxicilline trihydratée	- US-FDA [02/04/2015] - BASG / AGES [06/02/2013 ; 22/07/2013 ; 19/11/2013]	Oui
Deretil, SA Villaricos, 04618 Cuevas Del Almanzora, Almería (Espagne)	Amoxicilline trihydratée	- US-FDA [23/09/2013] - AEMPS [07/05/2013] - US-FDA [28/06/2010]	Oui
Sandoz Industrial Products SA Ctra Granollers Cardedeu C 251 km 4 Les franqueses Del Valles 08520 Barcelona (Espagne)	Amoxicilline trihydratée	- CRA-CAT [20/04/2015] - US-FDA [08/07/2013] - AEMPS/DEQM [18/10/2011]	Oui
Sandoz Industrial Products SA Poligon Industrial Mas Puigvert E - 08389 Palafofols, Barcelona (Espagne)	Amoxicilline sodique stérile	- AEMPS [04/05/2015] - CRA-CAT [04/03/2015] - US-FDA [18/09/2013] - CRA-CAT [23/01/2012] - AEMPS [26/09/2011]	Oui
Teva Pharmaceuticals USA Inc. 5000 Christopher Drive MO 65265 Mexico (Etats-Unis)	Amoxicilline trihydratée	- US-FDA [02/2015] - US-FDA [02/2012]	Oui
DSM Anti Infectives India Ltd Bhai Mohan Singh Nagar, District Nawanshahr, Toansa, 144 533 Punjab (Inde)	Amoxicilline trihydratée	- TGA [05/12/2012]	Oui
Zhuhai United Laboratories Co Ltd Sanzao Science & Technology Park, National Hi-Tech Zone, Zhuhai, Guandong, 519040 (République Populaire de Chine)	Amoxicilline sodique stérile	- NAMMD/DEQM [30/03/2015] - BGV (Allemagne) [21/10/2013] - BGV (Allemagne) [24/11/2011] - NAMMD (Roumanie) [24/10/2011]	- certificat BPF restreint n°016/2015/RO [15/06/2015] - "Avis de non conformité" : NCF/011/RO [15/06/2015]
GSK 38 Quality Road Jurong Industrial estate, Jurong 618809 (Singapour)	Amoxicilline trihydratée	- US-FDA [20/01/2014] - ANSM [01/11/2015]	Oui
Oman Chemicals plot n°8186 Buraimi Industrial Area Mahadha road 512 Al Buraimi (Sultanat d'Oman)	Amoxicilline trihydratée	- AEMPS/DEQM (05/02/2015) - LANUV (Allemagne) [06/02/2012]	Oui

Tous les sites sont régulièrement inspectés par les autorités internationales. L'enquête a permis d'identifier que le site GSK localisé à Singapour, bien que déjà supervisé régulièrement par l'USFDA (dernière inspection en 2014), n'avait jamais été inspecté par une autorité européenne. Une inspection a donc été diligentée par l'ANSM dès novembre 2015 et a donné lieu à l'émission d'un certificat de conformité aux bonnes pratiques.

Un bilan des dernières inspections conduites par les autorités européennes ou le TGA (partie II des BPF/annexe 1 pour l'Amoxicilline sodique stérile) sur 8 sites a été réalisé. Ces inspections ont donné lieu à un constat de 113 écarts aux BPF dont 12 majeurs et 2 critiques. Le nombre d'écarts par inspection varie de 2 à 36.

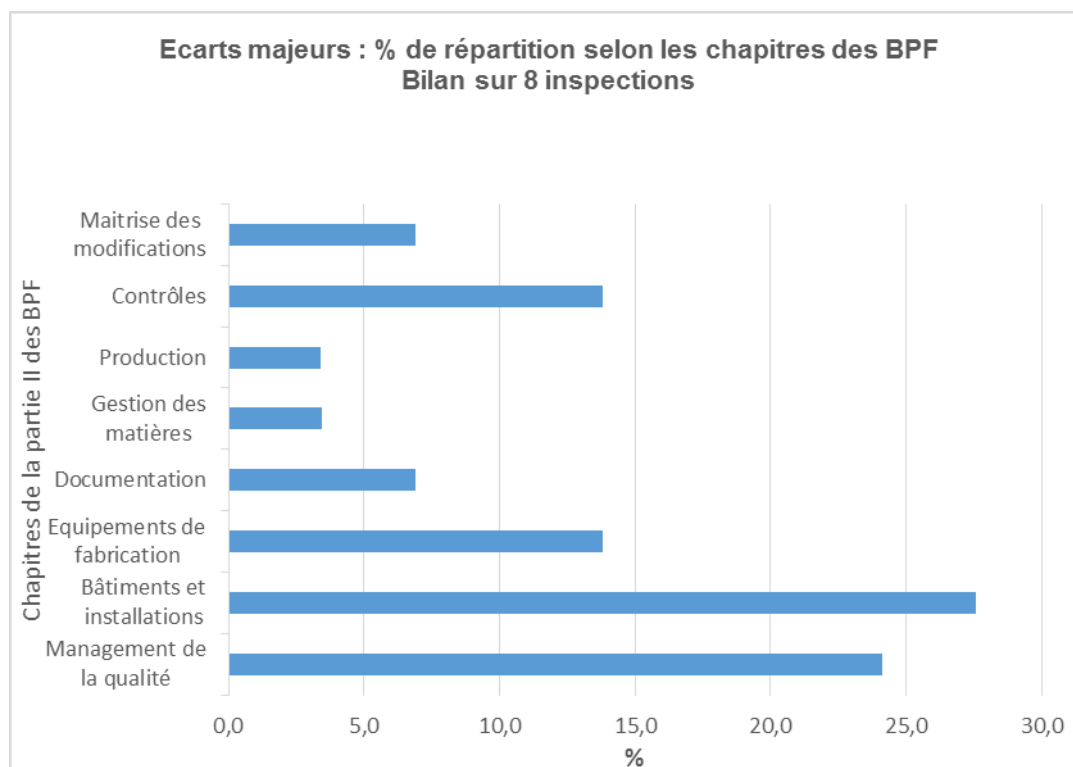
Les 2 écarts critiques ont été relevés lors l'inspection du site "Zhuhai United Laboratories".

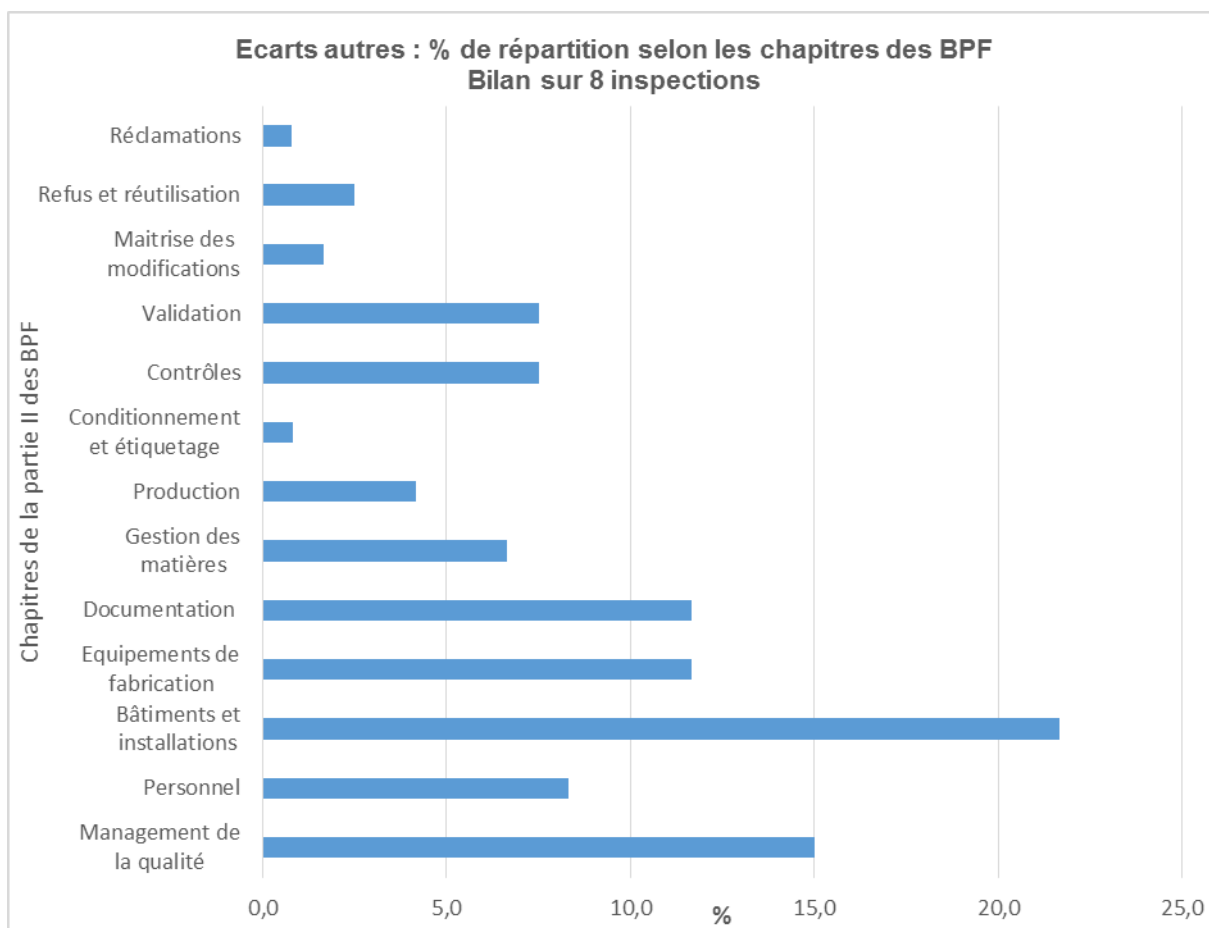


Les écarts critiques et majeurs¹¹ constatés concernaient les thématiques suivantes :

Ecarts critiques
Manquement concernant les conditions de travail aseptique au regard des exigences de l'annexe 1 des BPF
Manquement sur le système qualité et sa mise en œuvre
Ecarts majeurs
Manquement sur l'identification des zones de stockage des matières premières
Manquement sur la gestion du risque qualité
Manquement sur la représentativité de l'échantillonnage des matières premières
Manquement sur le contrôle des lots avant mélange
Manquement sur les moyens de contrôle pour prévenir tout accès ou toute modification de données des systèmes CLHP
Manquement sur la gestion des systèmes informatisés
Manquement sur la mise en œuvre des tests de conformité des systèmes chromatographiques
Manquement sur les enregistrements des contrôles analytiques
Manquement sur la maîtrise du risque de contamination des zones de production par les Bêta-lactames
Manquement sur la conception des installations pour la maîtrise du risque de contamination
Manquement sur la gestion des audits internes
Manquement sur la conception et l'entretien des bâtiments et installations

L'analyse fine des écarts par chapitre BPF montre que les manquements relatifs au "management de la qualité" et aux "bâtiments et installations" sont prépondérants, que ce soit au niveau des écarts "majeurs", ou pour les écarts "autres" :





VII. CONCLUSION

L'enquête réalisée auprès des 13 établissements pharmaceutiques titulaires d'AMM pour des spécialités mises sur le marché national et dont la substance active est l'Amoxicilline (sous forme sodique ou trihydratée) a permis de dresser un état des lieux exhaustif des sources d'approvisionnement de la SA ainsi que des quantités utilisées.

11 fabricants d'Amoxicilline localisés en Europe ou en pays tiers à l'Europe ont ainsi été identifiés. Environ 500 tonnes sont utilisées annuellement pour la fabrication des spécialités mises sur le marché français.

Sur la période 2012 / 2014, deux acteurs majeurs ont été mis en évidence pour chacune des 2 formes :

- Amoxicilline trihydratée :
 - o établissement **F** [39%] ;
 - o établissement **C** [34%].

- Amoxicilline sodique :
 - o établissement **G** [71%] ;
 - o établissement **E** [25%].

Environ 46% de l'Amoxicilline trihydratée et 96% de l'Amoxicilline sodique utilisées dans des médicaments mis sur le marché national provenaient sur la période 2012/2014 de pays européens. Dans le cas particulier de l'Amoxicilline sodique, qui est utilisée pour les formes injectables, il est à souligner que le fabricant chinois "Zhuhai United Laboratories" a fait l'objet en juin 2015 d'une décision de suspension de CEP par la DEQM et un avis de non-conformité a été publié sur la base communautaire EudraGMDP. Il est à noter que ce fabricant ne fait pas partie des acteurs majeurs listés ci-dessus.

Si lors d'une première lecture il apparaît une importante implantation européenne des établissements de fabrication d'Amoxicilline (46% [trihydrate] et 96% [sodique stérile] de l'approvisionnement du marché français), il est nécessaire de prendre en considération que la fabrication de l'acide 6-amino pénicillanique (6-APA), matière première clé de la fabrication de l'Amoxicilline, est réalisée dans des pays tiers à l'Europe. La délocalisation de ces acteurs en amont de la chaîne de fabrication constitue donc un réel enjeu de maîtrise et de dépendance pour l'industrie pharmaceutique.

L'enquête a également permis de faire un point sur le niveau qualité des sites de production utilisés :

- les établissements pharmaceutiques donneurs d'ordre assurent un contrôle des sites de fabrication d'Amoxicilline au travers d'audits réguliers ;
- les 11 sites de fabrication sont régulièrement inspectés par les autorités compétentes internationales et présentent, à l'exception de la société "Zhuhai United laboratories" (République Populaire de Chine), un niveau de conformité aux bonnes pratiques de fabrication acceptable.

D'autre part, cette étude conduit à souligner la fragilité de la chaîne d'approvisionnement en Amoxicilline sodique, à l'origine de situations de rupture de stock (mai 2013 / juin 2015 ; voir paragraphe II).

Les quatre établissements pharmaceutiques produisant des spécialités injectables s'approvisionnent auprès de trois fabricants dont un est localisé en pays tiers à l'Europe.

Etant donné le faible nombre d'acteurs, tout problème de qualité/production rencontré par un fabricant d'Amoxicilline sodique se répercute immédiatement sur la disponibilité des spécialités pharmaceutiques injectables fabriquées par les établissements pharmaceutiques.

Dans une seconde phase, il est projeté de proposer aux autres autorités européennes de s'engager dans un travail collaboratif afin d'étendre ce type d'étude publique à d'autres substances actives présentant des enjeux thérapeutiques majeurs et/ou des niveaux de prescription élevés.

VIII. LISTE DES REFERENCES

- Référence 1 : - Rapport ANSM : “L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2013”, novembre 2014.
<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Evolution-des-consommations-d-antibiotiques-en-France-entre-2000-et-2013-nouveau-rapport-d-analyse-de-l-ANSM-Point-d-Information>
- Référence 2 : - Rapport ANSM : “Caractérisation des antibiotiques considérés comme « critiques »”, novembre 2013.
<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Les-antibiotiques-consideres-comme-critiques-premieres-reflexions-sur-leur-caracterisation-Point-d-information>
- Référence 3 : - Rapport ANSM “Analyse des ventes de médicaments en France en 2013”, juin 2014.
<http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communique-Points-presse/Ventes-de-medicaments-en-France-le-rapport-d-analyse-de-l-annee-2013-Communique>
- Référence 4 : - “Amoxicilline : risque de rupture de stock de toutes les formes injectables de ces médicaments – Point d'Information”, 23/05/2013
<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Amoxicilline-risque-de-rupture-de-stock-de-toutes-les-formes-injectables-de-ces-medicaments-Point-d-Information>
- “Causes and consequences of anti-infective drug stock-outs”, C. Luans et al., *Médecine et maladies infectieuses*, 44 (2014) 470-477.
- Référence 5 : - Avis de non-conformité avec les BPF N° NCF/011/RO (15 juin 2015) ;
<http://eudragmp.ema.europa.eu>
- Certificat restreint de conformité aux BPF N° 016/2015/RO (15 juin 2015) ;
<http://eudragmp.ema.europa.eu>
- “Europe bans some APIs from Chinese drugmaker Zhuhai United”, Eric Palmer, 22 juin 2015
<http://www.fiercepharmamanufacturing.com/story/europe-bans-some-apis-chinese-drugmaker-zhuhai-united/2015-06-22>
- Référence 6 : - “Pharmaceutical Substances”, Axel Kleemann, Jürgen Engel, Bernhard Kutscher, Dietmar Reichert, pp. 68-71, 5th edition, editor Thieme (Stuttgart . New York) ;
- “Synthesis of β -lactams antibiotics: chemistry, biocatalysis and process integration”, Alle Bruggink, Springer Science and Business Media (2001) ;
- “Industrial production of β -lactam antibiotics”, R. P. Elander, *Appl Microbiol Biotechnol*, 61:385-392, (2003) ;
- “Enzymatic synthesis of Amoxicillin with immobilized penicillin G acylase”, I. Alemzadeh et al., *Chemistry and Chemical Engineering*, vol. 17, No. 1, pp. 106-113, June 2010.
- Référence 7 : - “Enzymatic synthesis of Amoxicillin via one-pot enzymatic hydrolysis and condensation cascade process in the presence of organic co-solvents”, Qi Wu et al., *Appl Biochem Biotechnol*, 160:2026-2035, (2010).
- Référence 8 : - Chimie Pharma Hebdo N°742, “GSK investit à Singapour”, lundi 13 juillet 2015 ;
<http://www.industrie.com/pharma/gsk-investit-a-singapour,65818>
- Chimie Pharma Hebdo N°317, “Antibiotiques : des investissements en Inde pour DSM”, 14 novembre 2005.
<http://www.industrie.com/pharma/chimie-fine-antibiotiques-des-investissements-en-inde-pour-dsm,28435>

Référence 9 : - Brevet EP 0009845 B2 "Procédé pour la fabrication de préparations de sodium-amoxicilline" (date de dépôt 11 novembre 1979) ;

- Brevet EP 0220925 A1 "A process for the preparation of sodium Amoxicillin" (date de dépôt 21 octobre 1986) ;

- Brevet WO 1997015579 A1 "Production of a crystalline salt of Amoxicillin" (date de dépôt 28 octobre 1996).

Référence 10 : - Rapport InVS et ANSM "Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : nécessité d'une mobilisation déterminée et durable ; Bilan des données de surveillance", 17 novembre 2015.

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/8cca0ffcbe1b15d4ee3e1d34ed5e7a40.pdf

Référence 11 : - Écart critique : écart qui a conduit ou peut conduire à un risque important de fabriquer soit un produit nocif pour le patient ou l'animal traité, soit un produit susceptible d'être la cause de la présence d'un résidu nocif dans un animal producteur d'aliments.

- Écart majeur : écart non critique mais,

- qui a conduit ou peut conduire à la fabrication d'un produit non conforme à la réglementation en vigueur ;

- ou qui indique une divergence majeure par rapport aux bonnes pratiques de fabrication en vigueur dans l'UE. On entend par divergence majeure aux BPF tout écart qui a un impact ou peut avoir un impact sur la qualité du produit fabriqué sans être critique ;

- ou qui indique (à l'intérieur de l'UE) une divergence majeure par rapport aux conditions définies dans les dossiers d'enregistrement ;

- ou qui indique la non-mise en œuvre de procédures satisfaisantes pour la libération des lots de produits finis par la ou les personnes habilitées de l'unité qualité ;

- ou qui est constitué d'une combinaison de plusieurs « autres » écarts dont il se peut qu'aucun ne soit majeur isolément, mais qui peuvent constituer, une fois cumulés, un écart majeur et doivent être expliqués et signalés comme tels.

IX. ACRONYMES

AEMPS

Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (autorité compétente espagnole)

AMM

Autorisation de mise sur le marché

ANSM

Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (autorité compétente française)

6-APA

Acide 6-aminopénicillanique

BASG / AGES

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen ; Institut Inspektionen Medizinprodukte & Hämovigilanz (autorité compétente autrichienne)

BGV

Behörde für Gesundheit und Verbraucherschutz der Freien und Hansestadt Hamburg (autorité compétente allemande, Länder de Hambourg)

BPF

Bonnes pratiques de fabrication

CEP

Certificat de conformité à la pharmacopée européenne

CRA-CAT

Competent regional authority. Dirección de regulación, planificación y recursos sanitarios. Departamento de salud. Generalitat de Catalunya (autorité compétente régionale de Catalogne)

DDJ

Doses définies journalières

DEQM

Direction européenne de la qualité du médicament

DSM

De StaatsMijnen

EMA

Agence européenne des médicaments

GSK

GlaxoSmithKline

IM

Intra musculaire

IV

Intra veineux

LANUV

Landesamt für Natur Umwelt und Verbraucherschutz Nordrhein Westfalen (autorité compétente allemande, Länder de Rhénanie du Nord-Westphalie)

NAMMD

National agency for medicines and medical devices (autorité compétente roumaine)

NCS

Avis de non-conformité avec les BPF

OMS

Organisation mondiale de la santé

PE

Pharmacopée européenne

PGA

Pénicilline G acylase

SA

Substance active

TGA

Therapeutic goods administration (autorité compétente australienne)

UE

Union européenne

US-FDA

Food and drug administration (autorité compétente étasuniennes)

X. ANNEXES

X.1. Annexe 1 : Liste des établissements pharmaceutiques et spécialités pharmaceutiques

Ets Pharmaceutiques	Spécialités Pharmaceutiques
Actavis France*	<ul style="list-style-type: none">- Amoxicilline/Acide Clavulanique Actavis 100 mg/12,5 mg par ml enfants, poudre pour suspension buvable en flacon- Amoxicilline/Acide Clavulanique Actavis 100 mg/12,5 mg par ml nourrissons, poudre pour suspension buvable en flacon- Amoxicilline/Acide Clavulanique Actavis 500 mg/62,5 mg adultes, comprimés pelliculés- Amoxicilline/Acide Clavulanique Actavis 1 g/125 mg adultes, poudre pour suspension buvable en sachet-dose
Arrow Génériques	<ul style="list-style-type: none">- Amoxicilline Arrow 500 mg 12 gélules- Amoxicilline Arrow 1 g 6 comprimés pelliculés dispersibles- Amoxicilline Arrow 1 g 14 comprimés pelliculés dispersibles- Amoxicilline Arrow 125 mg / 5 ml 60 ml de poudre pour suspension buvable- Amoxicilline Arrow 250 mg / 5 ml 60 ml de poudre pour suspension buvable- Amoxicilline Arrow 500 mg / 5 ml 60 ml de poudre pour suspension buvable- Amoxicilline/Acide Clavulanique Arrow 100 mg/12,5 mg par ml nourrissons 30 ml de poudre pour suspension buvable- Amoxicilline/Acide Clavulanique Arrow 100 mg/12,5 mg par ml enfants 60 ml de poudre pour suspension buvable- Amoxicilline/Acide Clavulanique Arrow 500 mg/62,5 mg adultes 16 comprimés pelliculés- Amoxicilline/Acide Clavulanique Arrow 500 mg/62,5 mg adultes 24 comprimés pelliculés- Amoxicilline/Acide Clavulanique Arrow 1g/125 mg adultes 8 sachets de poudre pour suspension buvable- Amoxicilline/Acide Clavulanique Arrow 1g/125 mg adultes 12 sachets de poudre pour suspension buvable
Biogaran	<ul style="list-style-type: none">- Amoxicilline Almus 500mg, gélules boîte de 12- Amoxicilline Almus 1 g, comprimés pelliculés dispersibles- Amoxicilline Almus 500 mg/5 ml poudre pour suspension Flacon - verre flacon de 60 ml- Amoxicilline Almus 250 mg/5 ml poudre pour suspension Flacon - verre flacon de 60 ml- Amoxicilline Biogaran 1g comprimés dispersibles boîte de 6- Amoxicilline Biogaran 1g comprimés dispersibles boîte de 14- Amoxicilline Biogaran 125 mg/5 ml poudre pour suspension buvable- Amoxicilline Biogaran 250 mg/5 ml poudre pour suspension buvable- Amoxicilline Biogaran 500 mg/5 ml poudre pour suspension buvable- Amoxicilline Biogaran 1g comprimés dispersibles boîte de 6- Amoxicilline Biogaran 1g comprimés dispersibles boîte de 14- Amoxicilline Biogaran 125 mg/5 ml poudre pour suspension buvable- Amoxicilline Biogaran 250 mg/5 ml poudre pour suspension buvable- Amoxicilline Biogaran 500 mg/5 ml poudre pour suspension buvable- Amoxicilline Biogaran 500 mg gélules boîte de 12
Cristers	<ul style="list-style-type: none">- Amoxicilline Cristers 125 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable- Amoxicilline Cristers 250 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable- Amoxicilline Cristers 500 mg, gélules- Amoxicilline Cristers 500 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable- Amoxicilline/Acide Clavulanique Cristers 1 g/125 mg adultes, poudre pour suspension buvable en sachet-dose (rapport amoxicilline/acide clavulanique : 8/1)- Amoxicilline/Acide Clavulanique Cristers 100 mg/12,5 mg par ml enfants, poudre pour suspension buvable en flacon (rapport amoxicilline/acide clavulanique : 8/1)- Amoxicilline/Acide Clavulanique Cristers 100 mg/12,5 mg par ml nourrissons, poudre pour suspension buvable en flacon (rapport amoxicilline/acide clavulanique : 8/1)- Amoxicilline/Acide Clavulanique Cristers 500 mg/62,5 mg adultes, comprimés pelliculés (rapport amoxicilline/acide clavulanique : 8/1)
EG Labo	<ul style="list-style-type: none">- Amoxicilline / Acide Clavulanique EG 100mg/12,5mg FI 30ml- Amoxicilline / Acide Clavulanique EG 100mg/12,5mg FI 60ml- Amoxicilline / Acide Clavulanique EG 1g/125mg 12 sachets- Amoxicilline / Acide Clavulanique EG 1g/125mg 8 sachets- Amoxicilline / Acide Clavulanique EG 500mg/62,5mg 16 comprimés pelliculés- Amoxicilline / Acide Clavulanique EG 500mg/62,5mg 24 comprimés pelliculés- Amoxicilline EG 125mg/5ml poudre pour suspension buvable FI 60ml- Amoxicilline EG 250mg/5ml poudre pour suspension buvable FI 60ml- Amoxicilline EG 500mg/5ml poudre pour suspension buvable FI 60ml- Amoxicilline EG 1g 6 comprimés dispersibles- Amoxicilline EG 1g 14 comprimés dispersibles- Amoxicilline EG 500mg 12 gélules
Laboratoire GSK	<ul style="list-style-type: none">- Clamoxyl 1g comprimés dispersibles- Clamoxyl 125 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable- Clamoxyl 250 mg/ 5 ml, poudre pour suspension buvable- Clamoxyl 500 mg, gélules- Clamoxyl 500 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable- Augmentin 1 g/125 mg adultes, poudre pour suspension buvable en sachet-dose (rapport amoxicilline/acide clavulanique : 8/1)- Augmentin 100 mg/12,50 mg par ml enfants, poudre pour suspension buvable en flacon (rapport amoxicilline/acide clavulanique : 8/1)- Augmentin 100 mg/12,50 mg par ml nourrissons, poudre pour suspension buvable (rapport amoxicilline/acide clavulanique : 8/1)

	<ul style="list-style-type: none"> - Augmentin 500 mg/62,5 mg adultes, comprimés pelliculés (rapport amoxicilline/acide clavulanique : 8/1) - Clamoxyl 1 g, poudre et solvant pour solution injectable (i.m.) - Clamoxyl 1 g, poudre pour solution injectable (i.m.-i.v.) - Clamoxyl 2 g, poudre pour solution injectable (i.v.) - Clamoxyl 500 mg, poudre pour solution injectable (i.m., i.v.) - Augmentin 1 g/200 mg adultes, poudre et solvant pour solution injectable (i.v.) - Augmentin 1 g/200 mg adultes, poudre pour solution injectable (i.v.) - Augmentin 2 g/200 mg adultes, poudre pour solution injectable (i.v.) - Augmentin 500 mg/50 mg nourrissons et enfants, poudre pour solution injectable (i.v.)
Mylan France	<ul style="list-style-type: none"> - Amoxicilline Mylan 1 g 14 comprimés dispersibles - Amoxicilline Mylan 1 g 6 comprimés dispersibles - Amoxicilline Mylan 125/5 mg/ml 1 flacon poudre pour suspension buvable - Amoxicilline Mylan 250/5 mg/ml 1 flacon poudre pour suspension buvable - Amoxicilline Mylan 500 mg 12 gélules - Amoxicilline Mylan 500/5 mg/ml 1 poudre pour suspension buvable - Amoxicilline / Acide Clavulanique Mylan Adultes 1/200 g/mg 10 flacons poudre pour solution injectable - Amoxicilline / Acide Clavulanique Mylan Adultes 2/200 g/mg 10 flacons poudre pour solution injectable - Amoxicilline / Acide Clavulanique Mylan Enfants 1/100 g/mg 10 flacons poudre pour solution injectable - Amoxicilline / Acide Clavulanique Mylan Enfants 500/50 mg/mg 10 flacons poudre pour solution injectable
Panpharma	<ul style="list-style-type: none"> - Amoxicilline Panpharma 500 mg, gélules - Amoxicilline/Acide Clavulanique Panpharma 500 mg/100 mg adultes, poudre pour solution injectable (i.v.) - Amoxicilline Panpharma 1 g, poudre pour solution injectable - Amoxicilline Panpharma 1 g/5 ml, poudre et solution pour solution injectable (im) - Amoxicilline Panpharma 2 g, poudre pour solution injectable - Amoxicilline Panpharma 500 mg, poudre pour solution injectable - Amoxicilline/Acide Clavulanique Panpharma 1 g/100 mg, enfants, poudre pour solution injectable (i.v.) - Amoxicilline/Acide Clavulanique Panpharma 1 g/200 mg adultes, poudre pour solution injectable - Amoxicilline/Acide Clavulanique Panpharma 2 g/200 mg adultes, poudre pour solution injectable - Amoxicilline/Acide Clavulanique Panpharma 500 mg/50 mg nourrissons et enfants, poudre pour solution injectable (i.v.)
Sandoz SAS	<ul style="list-style-type: none"> - Amoxicilline Sandoz 1 g, comprimés dispersibles nl 34834 - Amoxicilline Sandoz 125 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable nl 21556 - Amoxicilline Sandoz 250 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable nl 21557 - Amoxicilline Sandoz 500 mg, gélules nl 21558 - Amoxicilline Sandoz 500 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable nl 21712 - Amoxicilline/Acide Clavulanique Almus 100 mg/12,5 mg par ml enfants, poudre pour suspension buvable nl 27152 - Amoxicilline/Acide Clavulanique Almus 100 mg/12,5 mg par ml nourrissons, poudre pour suspension buvable nl 27153 - Amoxicilline/Acide Clavulanique Almus 500 mg/62,5 mg adultes, comprimés pelliculés nl 27597 - Amoxicilline/Acide Clavulanique Sandoz 1 g/125 mg adultes, poudre pour suspension buvable en sachet-dose nl 27926 - Amoxicilline/Acide Clavulanique Sandoz 500 mg/62,5 mg adultes, comprimés pelliculés nl 27595 - Amoxicilline/Acide Clavulanique Sandoz 100 mg/12,5 mg par ml enfants, poudre pour suspension buvable en flacon nl 27099 - Amoxicilline/Acide Clavulanique Sandoz 100 mg/12,5 mg par ml nourrissons, poudre pour suspension buvable en flacon nl 27100 - Amoxicilline/Acide Clavulanique Sandoz 2 g/200 mg adultes, poudre pour solution pour perfusion nl 31932 - Amoxicilline/Acide Clavulanique Sandoz 500 mg/50 mg nourrissons et enfants, poudre pour solution injectable (iv) nl 33534 - Amoxicilline/Acide Clavulanique Sandoz 1 g/200 mg adultes, poudre pour solution injectable nl 31931
Sanofi	<ul style="list-style-type: none"> - Amoxicilline Zentiva 1 g, comprimés pelliculés dispersibles - Amoxicilline Zentiva 250mg/5ml, poudre pour suspension buvable - Amoxicilline Zentiva 500 mg, gélules - Amoxicilline Zentiva 500 mg/5ml, poudre pour suspension buvable - Amoxicilline/Acide Clavulanique Zentiva 100 mg/12,5 mg par ml enfants, poudre pour suspension buvable - Amoxicilline/Acide Clavulanique Zentiva 100 mg/12,5 mg par ml nourrissons, poudre pour suspension buvable - Amoxicilline/Acide Clavulanique Zentiva 500 mg/62,5 mg adultes, comprimés pelliculés
Sun Pharma (Ranbaxy Générique) Pharmacie	<ul style="list-style-type: none"> - Amoxicilline/Acide Clavulanique Ranbaxy 100 mg/12,5 mg enfant, poudre pour suspension buvable (60ml) - Amoxicilline/Acide Clavulanique Ranbaxy 100 mg/12,5 mg nourrisson, poudre pour suspension buvable (30ml)

	<ul style="list-style-type: none"> - Amoxicilline/Acide Clavulanique Ranbaxy 1g/125 mg adultes, poudre pour suspension buvable, sachet (x 8 & 12) - Amoxicilline/Acide Clavulanique Ranbaxy 500 mg/62,5 mg Adultes, comprimés pelliculés (x 16 & 24) - Amoxicilline/Acide Clavulanique Rpg 100 mg/12,5 mg enfant, poudre pour suspension buvable (60ml) - (titulaire GSK) - Amoxicilline/Acide Clavulanique Rpg 100 mg/12,5 mg nourrisson, poudre pour suspension buvable (30 ml) - (titulaire GSK) - Amoxicilline/Acide Clavulanique Rpg 1g/125mg sachets (x 8 et x 12) - (titulaire GSK) - Amoxicilline/Acide Clavulanique Rpg 500 mg/62,5 mg comprimés pelliculés (x 16 et x 24) - (titulaire GSK) - Amoxicilline Rpg 250mg/5ml, poudre pour suspension buvable, flacon (60 ml) - Amoxicilline Rpg 500mg/5ml, poudre pour suspension buvable, flacon (60 ml) - Amoxicilline Ranbaxy 1g, comprimés dispersibles (x 6 & x 14) - Amoxicilline Ranbaxy 500mg, gélules (x 12)
Teva Santé	<ul style="list-style-type: none"> - Amoxicilline/Acide Clavulanique ratio 1 g/125 mg adultes, poudre pour suspension buvable en sachet-dose - Amoxicilline/Acide Clavulanique ratio 500 mg/62,5 mg adultes, comprimés pelliculés - Amoxicilline/Acide Clavulanique ratio 100 mg/12,5 mg par ml enfants, poudre pour suspension buvable en flacon - Amoxicilline/Acide Clavulanique ratio 100 mg/12,5 mg par ml nourrissons, poudre pour suspension buvable en flacon - Amoxicilline/Acide Clavulanique Teva Santé 1 g/125 mg adultes, poudre pour suspension buvable en sachet-dose - Amoxicilline/Acide Clavulanique Teva Santé 500 mg/62,5 mg adultes, comprimés pelliculés - Amoxicilline/Acide Clavulanique Teva Santé 100 mg/12,50 mg par ml enfants, poudre pour suspension buvable en flacon - Amoxicilline/Acide Clavulanique Teva Santé 100 mg/12,50 mg par ml nourrissons, poudre pour suspension buvable en flacon - Amoxicilline Ratiopharm 500 mg, gélules - Amoxicilline Teva 1 g, comprimés dispersibles - Amoxicilline Teva 125 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable - Amoxicilline Teva 250 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable - Amoxicilline Teva 500 mg, gélules - Amoxicilline Teva 500 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable - Amoxicilline Teva Santé 1 g, comprimés oro-dispersibles - Amoxicilline Teva Santé 125 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable - Amoxicilline Teva Santé 250 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable - Amoxicilline Teva Santé 500 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable
Zydus France	<ul style="list-style-type: none"> - Amoxicilline/Acide Clavulanique Zydus 500 mg/62,5 mg, film coated tablets - Amoxicilline/Acide Clavulanique Zydus 100mg/12,5 mg bottle of 30 ml nourrissons - Amoxicilline/Acide Clavulanique Zydus 100mg/12,5 mg bottle of 60 ml enfants - Amoxicillin Zydus 125mg/5ml 60ml pos fr - Amoxicillin Zydus 250mg/5ml 60ml pos fr - Amoxicillin Zydus 500mg/5ml 60ml pos fr - Amoxicilline Zydus 500mg 12hgc fr - Amoxicilline Zydus 1000mg 6dt fr - Amoxicilline Zydus 1000mg 14dt fr - Amoxicilline/Acide Clavulanique Zydus 1g/125mg 12 pos fr - Amoxicilline/Acide Clavulanique Zydus 1g/125mg 8 pos fr

* Les spécialités pharmaceutiques de l'établissement Actavis France sont en arrêt de commercialisation depuis mai 2014.
Fin de sortie d'usine début 2013.