

Direction des contrôles

Le 09/01/2018

Recherche des impuretés élémentaires dans les spécialités commercialisées en France à base de lévothyroxine

Note de synthèse 17-A-0349

1/ Contexte

Afin de compléter les études concernant la qualité pharmaceutique des spécialités à base de lévothyroxine sodique, l'ANSM a décidé de procéder à la recherche des impuretés élémentaires sur LEVOTHYROX 150 µg, comprimé (nouvelle formule), EUTHYROX 150 µg, comprimé (ancienne formule) ainsi que sur la lévothyroxine sodique entrant dans leur composition. Cette recherche a également été effectuée sur les autres spécialités à base de lévothyroxine commercialisées en France au moment de l'enquête : L-THYROXIN HENNING 150 µg comprimé, L-THYROXINE SERB 150 µg/ml solution buvable et THYROFIX 100 µg comprimé.

Deux autres médicaments, sélectionnés en raison de leur utilisation chronique, ont également fait l'objet des mêmes analyses pour comparaison des résultats : METFORMINE MYLAN PHARMA 1000 mg comprimé et BISOPROLOL TEVA SANTE 2,5 mg comprimé.

2/ Echantillons à l'analyse

| ECHANTILLONS | | | | | |
|---|-------------------|------------------|--------------------------------|------------|------------|
| Dénomination | N° Enregistrement | Titulaire | N° dossier - Type de procédure | N° Lot | Péremption |
| LEVOTHYROX 150 µg, comprimé sécable (nouvelle formule) | 17D04869 | MERCK SANTE | | 22966820 | 02/2019 |
| EUTHYROX 150 µg, comprimé sécable (ancienne formule) | 17D04922 | MERCK SANTE | Autorisation d'importation | 23739921 | 06/2020 |
| LEVOTHYROXINE SODIUM MICRONIZED, (matière première de LEVOTHYROX et EUTHYROX) | 17D05010 | MERCK SANTE | / | K48966349 | 11/2018 |
| L-THYROXIN HENNING 150 µg, comprimé sécable | 17D04772 | SANOFI AVENTIS | Autorisation d'importation | N21 | 09/2020 |
| L THYROXINE SERB 150 µg/ml, solution buvable en gouttes | 17D04771 | SERB | | 2463 | 10/2019 |
| THYROFIX 100 µg, comprimé | 17D05052 | UNI-PHARMA KLEON | | 100T417001 | 11/2020 |
| METFORMINE MYLAN PHARMA 1000 mg, comprimé pelliculé sécable | 17D04718 | MYLAN SAS | | 4660205B | 09/2018 |
| BISOPROLOL TEVA SANTE 2,5 mg, comprimé sécable | 17D04717 | TEVA SANTE | | 22258D/3 | 04/2018 |

3/ Essais réalisés

Une analyse par ICP/MS a été mise en œuvre sur l'ensemble des échantillons afin de réaliser un essai limite des impuretés élémentaires comme préconisé par ICH Q3D. Les conditions de préparation des différents produits ont été sélectionnées afin d'assurer une minéralisation complète des échantillons par micro-ondes. Les résultats pour chaque impureté élémentaire reportés pour cet essai limite dans les tableaux n°1 et 2 sont ceux obtenus dans nos conditions opératoires pour l'ensemble des échantillons.

Les limites réglementaires retenues pour ces analyses sont celles données par ICH Q3D. Plusieurs possibilités sont exposées dans ICH Q3D et sont considérées pour l'interprétation des résultats :

- pour la matière première de lévothyroxine (matière première utilisée pour la fabrication de LEVOTHYROX et EUTHYROX), l'utilisation de l'Option 2a est indiquée par ICH Q3D. Le mode de calcul prend en compte la masse exacte quotidiennement administrée de la spécialité correspondante
- pour le produit fini, le calcul selon l'Option 3 est indiqué. Il fait intervenir la masse exacte quotidiennement administrée de chaque spécialité. Ainsi, les doses maximales quotidiennes décrites dans les RCP ont été considérées :
 - Produits à base de lévothyroxine : max. 200 µg de lévothyroxine sodique/jour (2 cp/jour)
 - Produit à base de metformine : max. 3 g de metformine HCl/jour (3 cp/jour)
 - Produit à base de bisoprolol : max. 10 mg de bisoprolol fumarate/jour (4 cp/jour)
- de plus, les limites selon l'option 1 ont également été déterminées, cette option se base sur une masse quotidiennement administrée de la spécialité globalisée et maximalisée à 10 g par jour.

• 4/ Résultats

| Recherche d'impuretés élémentaires (ppm) | | | | | | | | | | |
|--|---------------------------------------|--|------------------|-------------------|-----------------|-----------------|---|---------------------------|---|----------------------------|
| N° Enregistrement | Limites ICH Q3D Option 1 (10 g/ jour) | Limites ICH Q3D Option 2a (SA) Option 3 PF (2 cp/jour) | 17D05010 | 17D04869 | 17D04922 | 17D05052 | Limites ICH Q3D Option 3 PF (2 cp/jour) | 17D04772 | Limites ICH Q3D Option 3 PF (40 gte/jour) | 17D04771 |
| Dénomination | | | SA lévothyroxine | LEVOTHYROX 150 µg | EUTHYROX 150 µg | THYROFIX 100 µg | | L-THYROXIN HENNING 150 µg | | L THYROXINE SERB 150 µg/ml |
| Masse moy. / 20 Cp | | | / | 101,6 mg | 99,2 mg | 98,5 mg | | 149,1 mg | | Densité 0,984 |
| Element | Limites / Résultats (ppm) | | | | | | | | | |
| Li | 55 | 2750 | < 0,05 | | | | 1833 | < 0,05 | 417 | < 0,05 |
| B | / | / | < 0,5 | | | | / | < 0,5 | / | < 0,5 |
| Al | / | / | < 2 | | | | / | < 2 | / | < 2 |
| V | 10 | 500 | < 0,2 | | | | 333 | < 0,2 | 76 | < 0,2 |
| Cr | 1100 | 55000 | < 0,25 | | | | 36667 | < 0,25 | 8333 | < 0,25 |
| Mn | / | / | < 0,2 | | | | / | < 0,2 | / | < 0,2 |
| Fe | / | / | < 5 | | | | / | < 5 | / | < 5 |
| Co | 5 | 250 | < 2 | | | | 167 | < 2 | 38 | < 2 |
| Ni | 20 | 1000 | < 1 | | | | 667 | < 1 | 152 | < 1 |
| Cu | 300 | 15000 | < 1 | | | | 10000 | < 1 | 2273 | < 1 |
| Zn | / | / | < 3 | | | | / | < 3 | / | < 3 |
| As | 1,5 | 75 | < 0,05 | | | | 50 | < 0,05 | 11 | < 0,05 |
| Se | 15 | 750 | < 0,02 | | | | 500 | < 0,02 | 114 | < 0,02 |
| Sr | / | / | < 2,5 | | | | / | < 2,5 | / | < 2,5 |
| Zr | / | / | < 0,5 | | | | / | < 0,5 | / | < 0,5 |
| Mo | 300 | 15000 | < 0,05 | | | | 10000 | < 0,05 | 2273 | < 0,05 |
| Ru | 10 | 500 | < 0,02 | | | | 333 | < 0,02 | 76 | < 0,02 |
| Rh | 10 | 500 | < 0,02 | | | | 333 | < 0,02 | 76 | < 0,02 |
| Pd | 10 | 500 | < 0,1 | | | | 333 | < 0,1 | 76 | < 0,1 |
| Ag | 15 | 750 | < 0,1 | | | | 500 | < 0,1 | 114 | < 0,1 |
| Cd | 0,5 | 25 | < 0,1 | | | | 17 | < 0,1 | 4 | < 0,1 |
| Sn | 600 | 30000 | < 0,1 | | | | 20000 | < 0,1 | 4545 | < 0,1 |
| Sb | 120 | 6000 | < 0,02 | | | | 4000 | < 0,02 | 909 | < 0,02 |
| Ba | 140 | 7000 | < 3 | | | | 4667 | < 3 | 1061 | < 3 |
| W | / | / | < 0,05 | | | | / | < 0,05 | / | < 0,05 |
| Os | 10 | 500 | < 0,2 | | | | 333 | < 0,2 | 76 | < 0,2 |
| Ir | 10 | 500 | < 0,05 | | | | 333 | < 0,05 | 76 | < 0,05 |
| Pt | 10 | 500 | < 0,02 | | | | 333 | < 0,02 | 76 | < 0,02 |
| Au | 10 | 500 | < 0,2 | | | | 333 | < 0,2 | 76 | < 0,2 |
| Hg | 3 | 150 | < 0,01 | | | | 100 | < 0,01 | 23 | < 0,01 |
| Tl | 0,8 | 40 | < 0,1 | | | | 27 | < 0,1 | 6 | < 0,1 |
| Pb | 0,5 | 25 | < 0,05 | | | | 17 | < 0,05 | 4 | < 0,05 |

Tableau n°1 : Résultats concernant les produits à base de lévothyroxine

| Recherche d'impuretés élémentaires (ppm) | | | | | |
|--|---------------------------------------|---|----------------------------|---|------------------------------|
| N° Enregistrement | Limites ICH Q3D Option 1 (10 g/ jour) | Limites ICH Q3D Option 3 PF (3 cp/jour) | 17D04718 | Limites ICH Q3D Option 3 PF (4 cp/jour) | 17D04717 |
| Dénomination | | | METFORMINE MYLAN PHARMA 1g | | BISOPROLOL TEVA SANTE 2,5 mg |
| Masse moy. / 20 Cp | | | 1068,7 mg | | 85,5 mg |
| Element | Limites / Résultats (ppm) | | | | |
| Li | 55 | 171 | < 0,05 | 1608 | < 0,05 |
| B | / | / | < 0,5 | / | < 0,5 |
| Al | / | / | < 2 | / | < 2 |
| V | 10 | 31 | < 0,2 | 292 | < 0,2 |
| Cr | 1100 | 3430 | < 0,25 | 32164 | < 0,25 |
| Mn | / | / | < 0,2 | / | < 0,2 |
| Fe | / | / | < 5 | / | < 5 |
| Co | 5 | 16 | < 2 | 146 | < 2 |
| Ni | 20 | 62 | < 1 | 585 | < 1 |
| Cu | 300 | 935 | < 1 | 8772 | < 1 |
| Zn | / | / | < 3 | / | < 3 |
| As | 1,5 | 5 | < 0,05 | 44 | < 0,05 |
| Se | 15 | 47 | < 0,02 | 439 | < 0,02 |
| Sr | / | / | < 2,5 | / | < 2,5 |
| Zr | / | / | < 0,5 | / | < 0,5 |
| Mo | 300 | 935 | < 0,05 | 8772 | < 0,05 |
| Ru | 10 | 31 | < 0,02 | 292 | < 0,02 |
| Rh | 10 | 31 | < 0,02 | 292 | < 0,02 |
| Pd | 10 | 31 | < 0,1 | 292 | < 0,1 |
| Ag | 15 | 47 | < 0,1 | 439 | < 0,1 |
| Cd | 0,5 | 2 | < 0,1 | 15 | < 0,1 |
| Sn | 600 | 1871 | < 0,1 | 17544 | < 0,1 |
| Sb | 120 | 374 | < 0,02 | 3509 | < 0,02 |
| Ba | 140 | 437 | < 3 | 4094 | < 3 |
| W | / | / | < 0,05 | / | < 0,05 |
| Os | 10 | 31 | < 0,2 | 292 | < 0,2 |
| Ir | 10 | 31 | < 0,05 | 292 | < 0,05 |
| Pt | 10 | 31 | < 0,02 | 292 | < 0,02 |
| Au | 10 | 31 | < 0,2 | 292 | < 0,2 |
| Hg | 3 | 9 | < 0,01 | 88 | < 0,01 |
| Tl | 0,8 | 2 | < 0,1 | 23 | < 0,1 |
| Pb | 0,5 | 2 | < 0,05 | 15 | < 0,05 |

Tableau n°2 : Résultats concernant les produits à base de metformine et bisoprolol

5/ Conclusions

La recherche des impuretés élémentaires a été mise en œuvre par les Laboratoires de l'ANSM sur l'ensemble des spécialités à base de lévothyroxine commercialisées en France à ce jour. De façon globale, les résultats de cet essai limite montrent la présence de rares impuretés élémentaires à l'état de traces (Fe, Sr, Ba, Mn, B, Li, Tl : Cf Annexe) très largement inférieures aux limites ICH Q3D.

Ces essais ont été réalisés en parallèle sur des échantillons de deux spécialités prises en traitement chronique de metformine, comprimés et bisoprolol, comprimés. Sur le paramètre analysé, il n'a pas été mis en évidence de différence notable entre les spécialités à base de lévothyroxine et celles de metformine et bisoprolol (détection de traces de quelques impuretés élémentaires).



Françoise DUPERRAY
Directrice des contrôles

| Recherche d'impuretés élémentaires (ppm) | | | | | | | | |
|--|---------------------|----------------------|--------------------|--------------------|------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| N° Enregistrement | 17D5010 | 17D04869 | 17D04922 | 17D05052 | 17D04772 | 17D04771 | 17D04718 | 17D04717 |
| Dénomination | SA lévothyroxine | LEVOTHYROX 150 µg | EUTHYROX 150 µg | THYROFIX 100 µg | L-THYROXIN HENNING 150 µg | L THYROXINE SERB 150 µg/ml | METFORMINE MYLAN PHARMA 1 g | BISOPROLOL TEVA SANTE 2,5 mg |
| Masse moyenne / 20 Cp | / | 101,6 mg | 99,2 mg | 98,5 mg | 149,1 mg | densité 0,984 | 1068,7 mg | 85,5 mg |
| Élément | Résultats (ppm) | | | | | | | |
| Li | < 0,05 | < 0,05 | < 0,05 | < 0,05 | < 0,05 | < 0,05 | < 0,05 | < 0,05 |
| B | < 0,5 | < 0,5 | < 0,5 | < 0,5 | < 0,5 | < 0,5 | < 0,5 | < 0,5 |
| Al | < 2 | < 2 | < 2 | < 2 | < 2 | < 2 | < 2 | < 2 |
| V | < 0,2 | < 0,2 | < 0,2 | < 0,2 | < 0,2 | < 0,2 | < 0,2 | < 0,2 |
| Cr | < 0,25 | < 0,25 | < 0,25 | < 0,25 | < 0,25 | < 0,25 | < 0,25 | < 0,25 |
| Mn | < 0,2 | < 0,2 | < 0,2 | < 0,2 | < 0,2 | < 0,2 | < 0,2 | < 0,2 |
| Fe | < 5 | < 5 | < 5 | < 5 | < 5 | < 5 | < 5 | < 5 |
| Co | < 2 | < 2 | < 2 | < 2 | < 2 | < 2 | < 2 | < 2 |
| Ni | < 1 | < 1 | < 1 | < 1 | < 1 | < 1 | < 1 | < 1 |
| Cu | < 1 | < 1 | < 1 | < 1 | < 1 | < 1 | < 1 | < 1 |
| Zn | < 3 | < 3 | < 3 | < 3 | < 3 | < 3 | < 3 | < 3 |
| As | < 0,05 | < 0,05 | < 0,05 | < 0,05 | < 0,05 | < 0,05 | < 0,05 | < 0,05 |
| Se | < 0,02 | < 0,02 | < 0,02 | < 0,02 | < 0,02 | < 0,02 | < 0,02 | < 0,02 |
| Sr | < 2,5 | < 2,5 | < 2,5 | < 2,5 | < 2,5 | < 2,5 | < 2,5 | < 2,5 |
| Zr | < 0,5 | < 0,5 | < 0,5 | < 0,5 | < 0,5 | < 0,5 | < 0,5 | < 0,5 |
| Mo | < 0,05 | < 0,05 | < 0,05 | < 0,05 | < 0,05 | < 0,05 | < 0,05 | < 0,05 |
| Ru | < 0,02 | < 0,02 | < 0,02 | < 0,02 | < 0,02 | < 0,02 | < 0,02 | < 0,02 |
| Rh | < 0,02 | < 0,02 | < 0,02 | < 0,02 | < 0,02 | < 0,02 | < 0,02 | < 0,02 |
| Pd | < 0,1 | < 0,1 | < 0,1 | < 0,1 | < 0,1 | < 0,1 | < 0,1 | < 0,1 |
| Ag | < 0,1 | < 0,1 | < 0,1 | < 0,1 | < 0,1 | < 0,1 | < 0,1 | < 0,1 |
| Cd | < 0,1 | < 0,1 | < 0,1 | < 0,1 | < 0,1 | < 0,1 | < 0,1 | < 0,1 |
| Sn | < 0,1 | < 0,1 | < 0,1 | < 0,1 | < 0,1 | < 0,1 | < 0,1 | < 0,1 |
| Sb | < 0,02 | < 0,02 | < 0,02 | < 0,02 | < 0,02 | < 0,02 | < 0,02 | < 0,02 |
| Ba | < 3 | < 3 | < 3 | < 3 | < 3 | < 3 | < 3 | < 3 |
| W | < 0,05 | < 0,05 | < 0,05 | < 0,05 | < 0,05 | < 0,05 | < 0,05 | < 0,05 |
| Os | < 0,2 | < 0,2 | < 0,2 | < 0,2 | < 0,2 | < 0,2 | < 0,2 | < 0,2 |
| Ir | < 0,05 | < 0,05 | < 0,05 | < 0,05 | < 0,05 | < 0,05 | < 0,05 | < 0,05 |
| Pt | < 0,02 | < 0,02 | < 0,02 | < 0,02 | < 0,02 | < 0,02 | < 0,02 | < 0,02 |
| Au | < 0,2 | < 0,2 | < 0,2 | < 0,2 | < 0,2 | < 0,2 | < 0,2 | < 0,2 |
| Hg | < 0,01 | < 0,01 | < 0,01 | < 0,01 | < 0,01 | < 0,01 | < 0,01 | < 0,01 |
| Tl | < 0,1 | < 0,1 | < 0,1 | < 0,1 | < 0,1 | < 0,1 | < 0,1 | < 0,1 |
| Pb | < 0,05 | < 0,05 | < 0,05 | < 0,05 | < 0,05 | < 0,05 | < 0,05 | < 0,05 |

Éléments mis en évidence dans nos conditions opératoires lors de l'essai limite