

Direction des contrôles

Le 12/09/2017

Dossier suivi par :

Tél

F:

E-mail :

## Contrôles de la Nouvelle Formule de LEVOTHYROX Commercialisée à partir de mars 2017

Note de synthèse 17-A-0333

### 1/ Contexte

A la demande de l'ANSM, les laboratoires Merck ont déposé une variation de leur dossier d'AMM LEVOTHYROX, comprimés sécables proposant un changement de formulation excipiendaire afin de respecter les limites 95-105% en substance active à péremption (2 ans) avec un surdosage lors de la fabrication de 1 % max afin de couvrir les pertes à fabrication (ancien dossier : limites 90-110 % à 3 ans avec un surdosage autorisé lors de la fabrication à 5 % pour compenser les pertes à fabrication et la dégradation de la substance active au cours du temps).

Les méthodes de dosage ont également fait l'objet de modifications dans cette variation (UHPLC à la place d'HPLC). L'HPLC du test de dissolution a également été modifiée.

Des contrôles de différents lots de cette spécialité à 2 dosages différents (50 µg et 150 µg / comprimé) ont été réalisés suite à la déclaration par des patients d'effets indésirables concernant cette nouvelle formulation. Le test de dissolution n'a pas été retenu, sa mise en œuvre au laboratoire nécessitant certaines adaptations par rapport à la méthode décrite dans le dossier d'AMM.

Component	Amount per Unit (mg)	
	Former Formulation	Reformulation
Levothyroxine sodium	0.025-0.200*	0.025-0.200*
Maize starch	25	20
Gelatin	5	5
Croscarmellose sodium	3.5	3.5
Citric acid, anhydrous	-	0.55
Magnesium stearate	0.5	1
Lactose monohydrate	ad 100	-
Mannitol	-	ad 100

\* Calculated on the anhydrous basis. The applied overages are not considered in this table.

## 2/ Echantillons à l'analyse

A la demande de l'ANSM, six échantillons (3 lots de LEVOTHYROX à 50 µg et 3 lots à 150 µg) ont été transmis à la CTROL par le titulaire. Les substances de référence de la substance active et des impuretés nécessaires aux contrôles ainsi que des témoins des excipients entrant dans la nouvelle formulation ont également été transmis par le titulaire.

ECHANTILLONS					
Dénomination	N° enregistrement	Titulaire	N° Lot	Péremption	DURÉE DE CONSERVATION entre fabrication et analyse par l'ANSM (08/2017)
LEVOTHYROX 50 microgrammes, comprimé sécable	17-03366-03757	MERCK SANTE	22598520	09/2018	11 mois
LEVOTHYROX 50 microgrammes, comprimé sécable	17-03354-03755	MERCK SANTE	22883520	12/2018	8 mois
LEVOTHYROX 50 microgrammes, comprimé sécable	17-03355-03756	MERCK SANTE	23336020	02/2019	6 mois
LEVOTHYROX 150 microgrammes, comprimé sécable	17-03390-03793	MERCK SANTE	22796020	10/2018	10 mois
LEVOTHYROX 150 microgrammes, comprimé sécable	17-03388-03791	MERCK SANTE	22879621	12/2018	8 mois
LEVOTHYROX 150 microgrammes, comprimé sécable	17-03389-03792	MERCK SANTE	22966820	02/2019	6 mois

## 3/ Essais réalisés

Les méthodes utilisées pour le contrôle des échantillons à l'analyse sont celles décrites dans la variation de type 2 notifiée le 27/09/2016 du dossier d'AMM (NL11910 et NL14892 LEVOTHYROX 50 µg et 150 µg, comprimés sécables).

Les essais sélectionnés pour ces analyses sont :

- Identification, dosage de levothyroxine et recherche des substances apparentées : Méthode UHPLC 1
- Uniformité des préparations unidoses (Ph. Eur. 2.9.40) : Méthode UHPLC 2.

Un essai complémentaire d'identification des excipients par Spectrométrie Raman (Méthode Agence) est également réalisé.

#### 4/ Résultats

		Résultats titulaire (à libération)		Résultats ANSM		
LOT	N° ENREG.	UNIFORMITE DE TENEUR VA ≤ 15,0 <i>(moyenne des unitaires pour information – non spécifiée)</i>	DOSAGE GLOBAL Spécifications à libération 98,0 – 105,0 %	UNIFORMITE DE TENEUR VA ≤ 15,0	DOSAGE GLOBAL Spécifications à péremption 95,0 – 105,0%	Identification du mannitol
<b>LEVOTHYROX 50 µg, comprimé sécable</b>						
22598520	17-03366- 03757	5,9 <i>(97,8 %)</i>	104,1 %	8,8	103,2 %	Positive
22883520	17-03354- 03755	4,4 <i>(100,5 %)</i>	101,0 %	6,3	102,1 %	Positive
23336020	17-03355- 03756	2,2 <i>(100,5 %)</i>	104,2 %	7,0	104,1 %	Positive
<b>LEVOTHYROX 150 µg, comprimé sécable</b>						
22796020	17-03390- 03793	4,0 <i>(101,4 %)</i>	102,0 %	4,0	101,2 %	Positive
22879621	17-03388- 03791	5,0 <i>(100,9 %)</i>	101,9 %	6,8	103,1 %	Positive
22966820	17-03389- 03792	4,2 <i>(100,2 %)</i>	102,8 %	4,8	102,7 %	Positive

Tableau n°1 : Teneurs en lévothyroxine sodique

	Spécifications à péremption	LEVOTHYROX 50 µg, comprimé sécable			LEVOTHYROX 150 µg, comprimé sécable		
		17-03354- 03755	17-03366- 03757	17-03355- 03756	17-03390- 03793	17-03389- 03792	17-03388- 03791
3-Iodo-L-Tyrosine	≤ 1,0%	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%
3,5-Diiodo-L-Tyrosine	≤ 1,0%	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%	0,1%	< 0,1%	< 0,1%
3,5-Diiodo-L-Tyronine (T2)	≤ 1,0%	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%
Liothyronine (T3)	≤ 2,0%	< 0,1%	0,3%	0,2%	0,1%	< 0,1%	< 0,1%
Citric acid condensation product (UDP7)*	≤ 1,0%	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%
3,3',5'-Triiodothyroacetic acid	≤ 1,0%	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%
3,3',5'-Triiodothyropropionic acid	≤ 1,0%	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%
3,3',5,5'-Tetraiodothyroacetic acid	≤ 1,0%	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%
3,3',5,5'-Tetraiodothyroformic acid	≤ 1,0%	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%
Impuretés non spécifiées	≤ 1,0%	0,1% - 0,1%	0,1% - 0,2%	0,2% - 0,1% - 0,1%	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%
Total des impuretés	≤ 5,0%	0,2%	0,6%	0,5%	0,2%	0,0%	0,0%

\* Correspond à l'adduit de la lévothyroxine avec l'acide citrique

Tableau n°2 : Recherche des impuretés

**5/ Conclusions**

Les dosages en substance active des 6 échantillons ont été trouvés conformes aux spécifications établies par le titulaire à péremption (95,0 à 105,0 %). Le test d'uniformité de teneur réalisé a également montré une bonne homogénéité des comprimés dosés unitairement pour chacun des lots.

En ce qui concerne les produits de dégradation et notamment l'adduit de la lévothyroxine avec l'acide citrique, ils ont été trouvés à des quantités nettement inférieures aux limites autorisées. Ces résultats permettent de confirmer la bonne conservation de la substance active dans les comprimés (6 à 11 mois après fabrication).

Le mannitol, excipient majoritaire de la formule, remplaçant le lactose, a été identifié dans les comprimés à l'analyse.

Remarque :

Il est à noter que les résultats du dosage global réalisé avec la méthode du titulaire ont tendance à se situer dans la partie haute des spécifications et sont en accord avec les résultats fournis par le titulaire à libération.

Sur les bulletins d'analyse à libération des 6 produits finis analysés, il a pu par ailleurs être noté une différence entre le résultat du dosage moyen (spécifié) et le résultat moyen des dosages unitaires (non spécifié). L'étude des résultats à libération d'un grand nombre de lots (résultats transmis par Merck pour 323 lots tous dosages confondus) a également permis de noter cette différence sur les résultats obtenus avec les deux méthodes.

Teneur théorique en lévothyroxine sodique (µg/cp)	Dosage moyen (%)	Moyenne des unitaires (%)
Moyenne des résultats de 323 lots à libération		
25	102,04	100,36
50	101,96	100,23
75	101,74	100,64
100	102,06	99,99
125	101,27	99,98
150	101,88	100,79
175	101,92	100,08
200	101,53	99,64

Le 12/09/17

