

Direction des contrôles

Le 04 octobre 2018

Analyse de la qualité pharmaceutique des spécialités LEVOTHYROX et EUTHYROX, comprimés sécables

Note de synthèse 18-A-0398

OBJET : note de synthèse récapitulant l'ensemble des contrôles réalisés à ce jour sur la nouvelle formulation de LEVOTHYROX, comprimés sécables, depuis sa mise sur le marché (reprenant les NS 17-A-0333, 17-A-0349, 18-A-0357, 18-A-0389 et compléments).

1/ Contexte

Suite à la déclaration par des patients de nombreux effets indésirables avec la nouvelle formulation du LEVOTHYROX, comprimés sécables (changement de l'excipient lactose par du mannitol et de l'acide citrique), les Laboratoires de l'ANSM ont réalisé et publié différentes analyses, successives, afin de vérifier la qualité pharmaceutique de la nouvelle formule commercialisée.

Initialement, en septembre 2017, les laboratoires de l'ANSM ont procédé à la vérification du dosage en lévothyroxine, de l'uniformité de teneur en lévothyroxine ainsi qu'à l'analyse des produits de dégradation des nouveaux comprimés.

Les effets secondaires déclarés par les patients ne pouvant s'expliquer *a priori* par un défaut de la qualité pharmaceutique telle que vérifiée par l'AMM, d'autres pistes ont été évoquées, notamment par les associations de patients, que les Laboratoires de l'ANSM se sont employés à vérifier :

- Présence de BHT (butylhydroxytoluène), antioxydant couramment utilisé mais suspecté d'être un perturbateur endocrinien, bien que celui-ci ne soit pas déclaré dans l'AMM de la nouvelle formulation.
- Présence d'impuretés élémentaires (dont métaux lourds) dans la nouvelle formulation bien que l'origine de la substance active n'ait pas été modifiée entre l'ancienne et la nouvelle formulation.
- Présence de dextrothyroxine (énantiomère de la lévothyroxine) à des teneurs significatives, bien que cette dernière soit contrôlée et limitée dans la matière première, et diminution de la teneur en lévothyroxine dans la nouvelle formulation.

2/ Echantillons à l'analyse

Septembre 2017 : Pour réalisation du dosage global, unitaire et recherche des impuretés

ECHANTILLONS					
Dénomination	N° enregistrement	Titulaire	N° Lot	Péremption	DUREE DE CONSERVATION entre fabrication et analyse par l'ANSM (08/2017)
LEVOTHYROX 50 microgrammes, comprimé sécable	17D03366	MERCK SANTE	22598520	09/2018	11 mois
LEVOTHYROX 50 microgrammes, comprimé sécable	17D03354		22883520	12/2018	8 mois
LEVOTHYROX 50 microgrammes, comprimé sécable	17D03355		23336020	02/2019	6 mois
LEVOTHYROX 150 microgrammes, comprimé sécable	17D03390		22796020	10/2018	10 mois
LEVOTHYROX 150 microgrammes, comprimé sécable	17D03388		22879621	12/2018	8 mois
LEVOTHYROX 150 microgrammes, comprimé sécable	17D03389		22966820	02/2019	6 mois

Janvier 2018 : Pour recherche des impuretés élémentaires

ECHANTILLONS				
Dénomination	N° Enregistrement	Titulaire	N° Lot	Péremption
LEVOTHYROX 150 µg, comprimé sécable (nouvelle formule)	17D04869	MERCK SANTE	22966820	02/2019
EUTHYROX 150 µg, comprimé sécable (ancienne formule)	17D04922		23739921	06/2020
LEVOTHYROXINE SODIUM MICRONIZED, (matière première de LEVOTHYROX et EUTHYROX)	17D05010		K48966349	11/2018
L-THYROXIN HENNING 150 µg, comprimé sécable	17D04772	SANOFI AVENTIS	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

*Spécialités témoins (substance active différente de la lévothyroxine correspondant à des traitements chroniques)

Février 2018 : Pour recherche de BHT

ECHANTILLONS				
Dénomination	N° enregistrement	Laboratoire	N° Lot	Péremption
LEVOTHYROX 150 µg, comprimé sécable (nouvelle formule)	18D00410	MERCK SANTE	22966820	02/2019
LEVOTHYROX 150 µg, comprimé sécable (nouvelle formule)	18D00411		23523020	04/2019
EUTHYROX 150 µg, comprimés sécables (ancienne formule)	18D00412		23739921	06/2020

Juin/Juillet 2018 : Pour recherche de dextrothyroxine

ECHANTILLONS				
Dénomination	N° enregistrement	Laboratoire	N° Lot	Péremption
<i>Echantillons achetés en officine en juin 2018</i>				
LEVOTHYROX 50 µg, comprimé sécable	18D02330	MERCK SANTE	24298820	09/19
EUTHYROX 50 µg, tabletten	18D02329		24286720	08/20
LEVOTHYROX 100 µg, comprimé sécable	18D02331		24505820	09/19
EUTHYROX 100 µg, tabletten	18D02323		245055	09/20
LEVOTHYROX 150 µg, comprimé sécable	18D02311		24367820	10/19
EUTHYROX 150 µg, tabletten	18D02322		24082020	08/20
<i>Echantillons réceptionnés en août 2017</i>				
LEVOTHYROX 50 µg, comprimé sécable	18D02606	MERCK SANTE	22883520	12/18
LEVOTHYROX 50 µg, comprimé sécable	18D02607		22598520	09/18
LEVOTHYROX 150 µg, comprimé sécable	18D02605		22879621	12/18
LEVOTHYROX 150 µg, comprimé sécable	18D02608		22796020	10/18
<i>Echantillon réceptionné en décembre 2017</i>				
EUTHYROX 150 µg, tabletten	18D02609	MERCK SANTE	23739921	06/20
<i>Echantillon acheté en officine en juillet 2018</i>				
LEVOTHYROX 100 µg, comprimé sécable	18D02592	MERCK SANTE	23872720	08/19

3/ Essais réalisés

Les méthodes utilisées pour le contrôle des échantillons de LEVOTHYROX, nouvelle formule, en septembre 2017 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 étaient :

- 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 du mannitol par Spectrométrie Raman (Méthode Agence) a également été réalisé.

Une analyse par ICP/MS a été mise en œuvre sur l'ensemble des échantillons analysés en janvier 2018 afin de réaliser un essai limite des impuretés élémentaires comme préconisé par ICH Q3D¹. Les conditions de préparation des différents produits ont été sélectionnées afin d'assurer une minéralisation complète des échantillons par micro-ondes.

Le BHT n'étant pas un composant déclaré dans les formules de LEVOTHYROX et d'EUTHYROX, comprimés sécables, aucune méthode de dosage de ce composé n'est décrite dans leurs dossiers d'autorisation.

Une méthode de dosage par HPLC/UV, suffisamment sensible pour rechercher des traces de BHT, a donc été adaptée pour le dosage des comprimés à l'analyse, sa spécificité a été vérifiée.

Afin d'effectuer la recherche de dextrothyroxine dans les comprimés de LEVOTHYROX et d'EUTHYROX, une méthode chromatographique adaptée de celle de la publication Gika. H. and al., Journal of Chromatography B, Volume 800, Issues 1–2, 5 February 2004, Pages 193-201*, citée dans le rapport fourni par l'AFMT (Association française des malades de la thyroïde) a été mise en œuvre. Les adaptations ont principalement porté sur la préparation des échantillons (selon dossier d'AMM LEVOTHYROX) et sur la colonne chromatographique légèrement différente (impliquant notamment une adaptation du débit). La séparation des énantiomères ainsi réalisée s'est révélée satisfaisante, le dosage de la dextrothyroxine a été réalisé avec un témoin de dextrothyroxine titré.

En complément la teneur en lévothyroxine des échantillons a été vérifiée avec une méthode indépendante du fabricant, décrite dans l'USP 39 « Levothyroxine Sodium Tablets », pour les analyses des comprimés de juin 2018.

**Direct separation and quantitative analysis of thyroxine and triiodothyronine enantiomers in pharmaceuticals by high performance liquid chromatography, Gika. H. and al., Journal of Chromatography B, Volume 800, Issues 1–2, 5 February 2004, Pages 193-201.*

4/ Résultats

La présente note reprend l'ensemble des résultats obtenus à ce jour sur les spécialités LEVOHYROX (nouvelle formule) et EUTHYROX (ancienne formule), comprimés sécables, depuis septembre 2017.

4/1/ Teneur en lévothyroxine et en impuretés

Teneur en lévothyroxine					
Dénomination	N° LOT	N° ENREG.	UNIFORMITE DE TENEUR VA ≤ 15,0	DOSAGE GLOBAL Spec à péremption 95,0 – 105,0%	Identification du mannitol
LEVOHYROX 50 µg	22598520	17-03366	8,8	103,2 %	Positive
	22883520	17-03354	6,3	102,1 %	Positive
	23336020	17-03355	7,0	104,1 %	Positive
LEVOHYROX 150 µg	22796020	17-03390	4,0	101,2 %	Positive
	22879621	17-03388	6,8	103,1 %	Positive
	22966820	17-03389	4,8	102,7 %	Positive

Teneur en impuretés de la lévothyroxine							
	Spécifications à péremption	LEVOHYROX 50 µg			LEVOHYROX 150 µg		
		17-03354	17-03366	17-03355	17-03390	17-03389	17-03388
3-Iodo-L-Tyrosine	≤ 1,0%	< 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%					
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%					
3,3',5'-Triiodothyroacetic acid	≤ 1,0%	< 0,1%					
3,3',5'-Triiodothyropropionic acid	≤ 1,0%	< 0,1%					
3,3',5,5'-Tetraiodothyroacetic acid	≤ 1,0%	< 0,1%					
3,3',5,5'-Tetraiodothyroformic acid	≤ 1,0%	< 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%

4/2/ Teneur en impuretés élémentaires (comprimés)

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

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

4/3/ Recherche de BHT dans les comprimés

Recherche de BHT dans les comprimés			
Dénomination	N° Lot	N° enregistrement	Buthylhydroxytoluène*
LEVOTHYROX 150 µg (nouvelle formule)	22966820	18D00410	Absence
LEVOTHYROX 150 µg (nouvelle formule)	23523020	18D00411	Absence
EUTHYROX 150 µg (ancienne formule)	23739921	18D00412	Absence

*limite de quantification : 5 ppm (LQ)

4/4/ Teneur en dextrothyroxine de la lévothyroxine (dans les comprimés)

Teneur en dextrothyroxine				
Dénomination	N° Lot	N° enregistrement	Teneur en dextrothyroxine	Teneur en lévothyroxine
<i>Echantillons achetés en officine en juin 2018</i>				
LEVOTHYROX 50 µg	24298820	18D02330	0,11%	100,6%
LEVOTHYROX 100 µg	24505820	18D02331	0,13%	Non dosé*
LEVOTHYROX 150 µg	24367820	18D02311	0,12%	97,7%
EUTHYROX 50 µg	24286720	18D02329	0,14%	101,4%
EUTHYROX 100 µg	245055	18D02323	0,14%	100,8%
EUTHYROX 150 µg	24082020	18D02322	0,17%	100,0%
Dénomination	N° Lot	N° enregistrement	Teneur en dextrothyroxine	
<i>Echantillons réceptionnés en août 2017</i>				
LEVOTHYROX 50 µg	22883520	18D02606	0,21 %	
	22598520	18D02607	0,22 %	
LEVOTHYROX 150 µg	22879621	18D02605	0,19 %	
	22796020	18D02608	0,20 %	
<i>Echantillon réceptionné en décembre 2017</i>				
EUTHYROX 150 µg	23739921	18D02609	0,21 %	
<i>Echantillon acheté en officine en juillet 2018</i>				
LEVOTHYROX 100 µg	23872720	18D02592	0,21 % (teneur en lévothyroxine : 96,5%)	

*Echantillon ayant servi à la mise au point de la méthode, quantité insuffisante restante pour la réalisation de son dosage en lévothyroxine.

Les échantillons réceptionnés en août 2017 avaient fait l'objet d'un contrôle de la teneur en lévothyroxine, les résultats de ces dosages sont présentés dans le premier tableau (p.5).

Des chromatogrammes type sont présentés en annexe.

Les teneurs retrouvées en dextrothyroxine sont comparables dans l'ensemble des spécialités LEVOTHYROX et EUTHYROX analysées et sont au niveau de traces.

5/ Conclusions

Les analyses mises en œuvre sur les comprimés de LEVOTHYROX et d'EUTHYROX ont permis de vérifier la qualité pharmaceutique de ces produits.

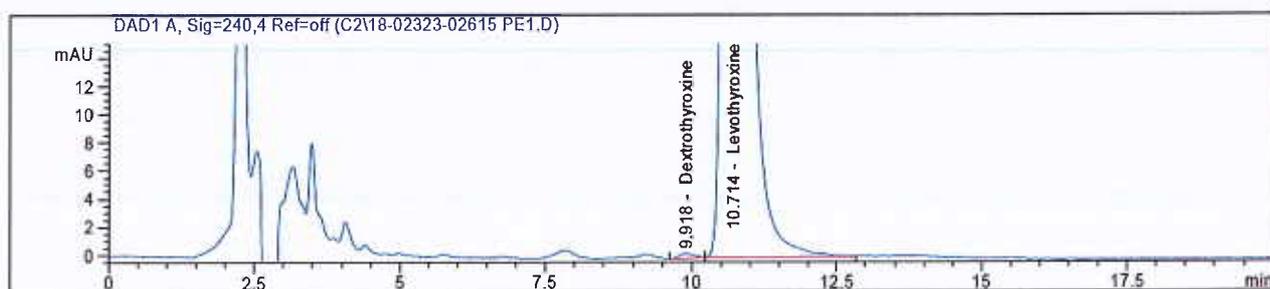
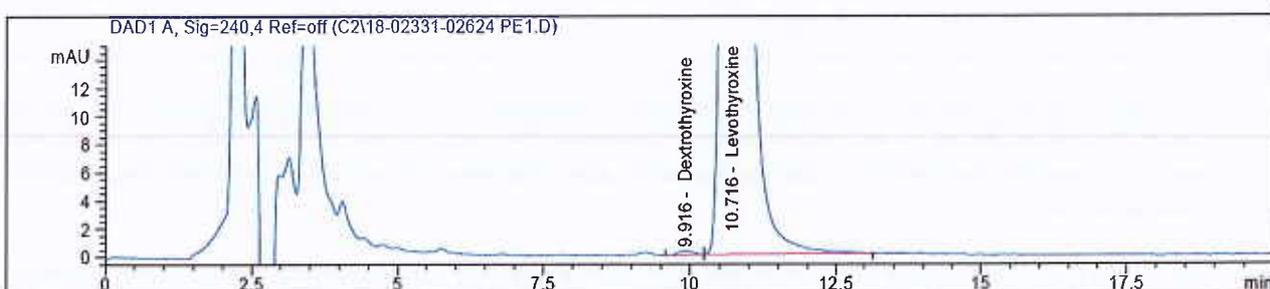
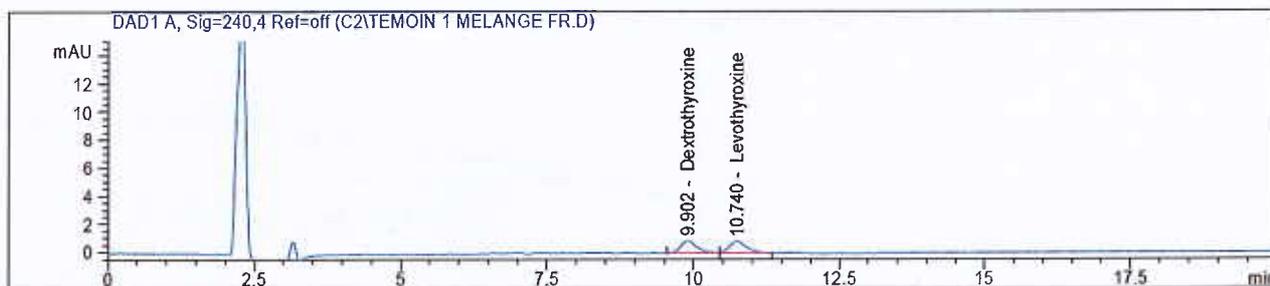
- Les dosages en lévothyroxine et la recherche d'impuretés (produits de dégradation) réalisés sur différents lots de LEVOTHYROX, comprimés sécables à différents dosages sont conformes aux spécifications du fabricant.
- La pureté énantiomérique de la lévothyroxine, principe actif des spécialités LEVOTHYROX et EUTHYROX, comprimés sécables, a été vérifiée. Les teneurs en dextrothyroxine, retrouvée à l'état de trace (0,1 à 0,2 %) sont similaires entre l'ancienne et la nouvelle formule (lots réceptionnés en août 2017 ou achetés en juin 2018).
- L'absence de BHT a été confirmée (LQ estimée à 5 ppm) sur les comprimés de LEVOTHYROX et d'EUTHYROX analysés. Les échantillons analysés sont donc conformes aux formulations déposées dans les dossiers d'autorisation qui ne prévoient pas d'introduction de cet antioxydant au cours de la fabrication.
- La recherche des impuretés élémentaires a été mise en œuvre sur l'ensemble des spécialités à base de lévothyroxine commercialisées en France en janvier 2018 et comparativement à deux autres spécialités correspondant à des traitements chroniques mais avec une substance active différente. De façon globale, les résultats de cet essai limite montrent la présence de rares impuretés élémentaires à l'état de traces largement inférieures aux limites ICH Q3D¹.

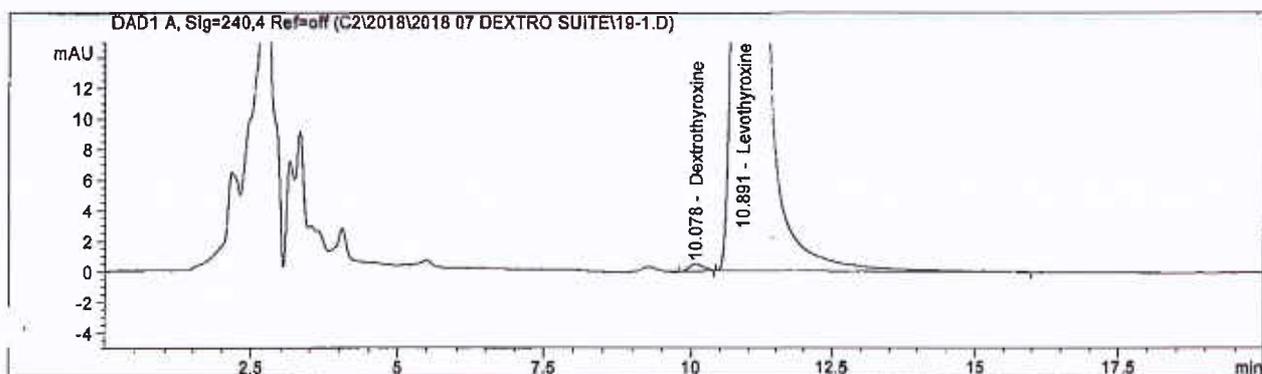
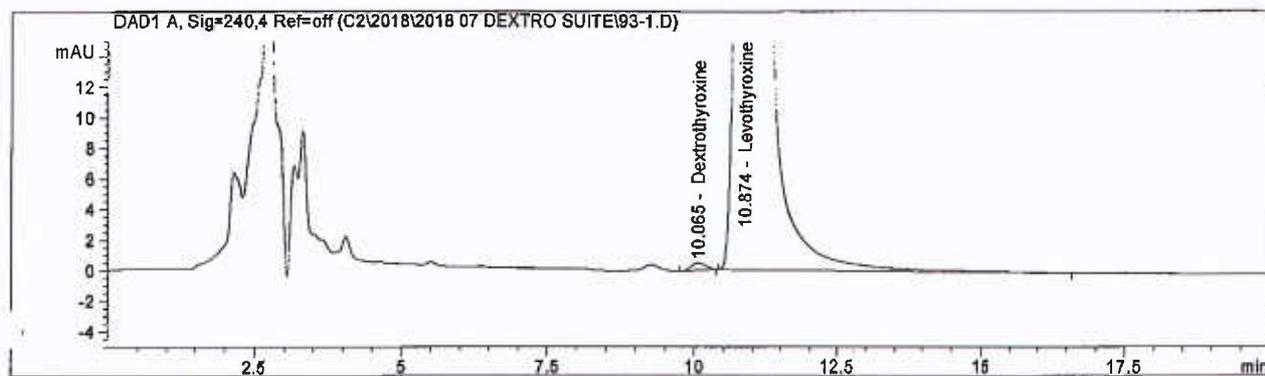
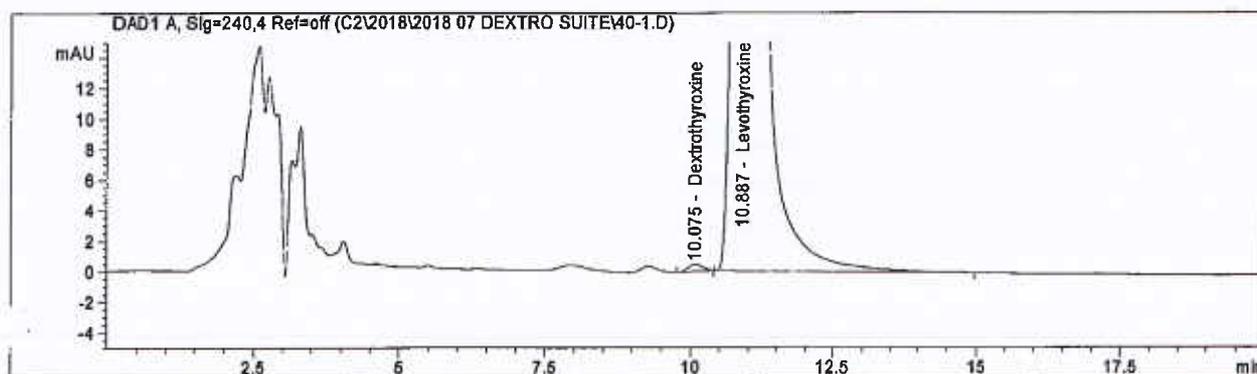

FRANÇOISE DUPERRAY
DIRECTRICE DES CONTRÔLES

¹: ICH Q3D : guideline (ligne directrice) développée par le groupe d'experts de ICH (International Conference of Harmonisation of technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use). Il traite des impuretés élémentaires : Guideline for elemental impurities.

Référence EMA : EMA/CHMP/ICH/35369/2013

Annexe : chromatogrammes relatifs au point 4/4

**EUTHYROX 100 µg, lot 245055****LEVOthyrox 100 µg, lot 24505820****Témoïn contenant un mélange à 50% de dextrothyroxine et lévothyroxine**

**LEVOTHYROX 100 µg, lot 23872720****LEVOTHYROX 150 µg, lot 22796020****EUTHYROX 150 µg, lot 23739921**

