

Direction des contrôles

Le 09/01/2018

Dossier suivi par : Corinne Civade
Tél. : 04 67 06 46 22
Fax : 04 67 87 38 44
E-mail : Corinne.civade@ansm.sante.fr

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	Péréemption
LEVOTHYROX 150 µg, comprimé sécable (nouvelle formule)	17D04869	MERCK SANTE	NL14892	22966820	02/2019
EUTHYROX 150 µg, comprimé sécable (ancienne formule)	17D04922	MERCK SANTE	NL48765 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	NL48779 Autorisation d'importation	N21	09/2020
L THYROXINE SERB 150 µg/ml, solution buvable en gouttes	17D04771	SERB	V04942	2463	10/2019
THYROFIX 100 µg, comprimé	17D05052	UNI-PHARMA KLEON	NL43846 NL/H/3039/004	100T417001	11/2020
METFORMINE MYLAN PHARMA 1000 mg, comprimé pelliculé sécable	17D04718	MYLAN SAS	NL36754 NL/H/1570/03	4660205B	09/2018
BISOPROLOL TEVA SANTE 2,5 mg, comprimé sécable	17D04717	TEVA SANTE	NL39698	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

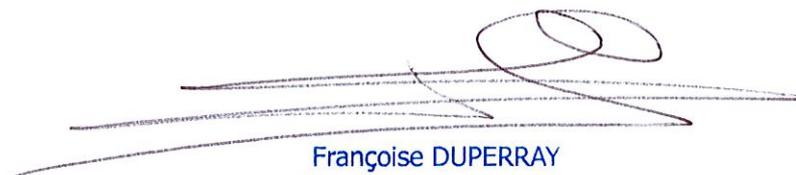
Recherche d'impuretés élémentaires (ppm)					
N° Enregistrement	Limites ICH Q3D Option 1 (10 g/ jour)	Limites ICH Q3D Option 3 PF (3 cp/jour)	17D04718	Limites ICH Q3D Option 3 PF (4 cp/jour)	17D04717
Dénomination			METFORMINE MYLAN PHARMA 1g		BISOPROLOL TEVA SANTE 2,5 mg
Masse moy. / 20 Cp			1068,7 mg		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