

L-TIROXINA: FACCIAMO IL PUNTO SULLE FORMULAZIONI DISPONIBILI

Coordinatori
 Vincenzo Toscano & Renato Cozzi
Editor
 Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

La terapia con levo-tiroxina (LT4) è ampiamente utilizzata nella pratica clinica per il trattamento dell'ipotiroidismo conclamato e subclinico.

Tale terapia frequentemente è protratta per lunghi periodi di tempo e, talvolta, come nell'ipotiroidismo congenito, è una terapia *quoad vitam*, con inizio sin dai primi giorni di vita.

Nel corso del tempo si è reso necessario lo sviluppo di nuove formulazioni e l'ottimizzazione di alcune già in commercio, al fine di rendere la formulazione della LT4 stabile, facile da somministrare e di più rapido assorbimento.

Attualmente sono presenti formulazioni orali, che comprendono compresse (Eutirox®), capsule *soft-gel* (Tiche®) e soluzione liquida (Tirosint® gocce, Tirosint® flaconcini mono-dose, Tifactor® soluzione orale e Levotirsol® flaconcini mono-dose).

Per la **formulazione in compresse** (Eutirox®), da maggio 2021 sono stati modificati gli eccipienti per rendere il principio attivo più stabile: è stato sostituito il lattosio mono-idrato con mannitolo, aggiunto acido citrico, modificato il quantitativo di amido di mais e magnesio stearato. Una nota AIFA del 2/2021 raccomandava lo stretto monitoraggio dei pazienti che passano alla nuova formulazione di Eutirox®, poiché si potrebbero realizzare alterazioni del compenso farmacologico. Pertanto, i pazienti devono essere sottoposti a una valutazione clinica e di laboratorio, per assicurare che la dose individuale rimanga appropriata. Un'attenzione particolare dovrebbe essere rivolta ai gruppi vulnerabili (ad esempio, pazienti con carcinoma tiroideo, malattie cardio-vascolari, donne in gravidanza, bambini e anziani).

Si ricorda che nel paziente pediatrico o disfagico già in terapia con LT4 in compresse, la compressa può essere schiacciata e ridotta in pasta, ma **non deve essere somministrata simultaneamente con prodotti a base di soia, o ferro o integratori di calcio o inibitori di pompa**, in quanto ognuno di questi può diminuire l'assorbimento dell'ormone tiroideo.

Nella **formulazione orale liquida** il principio attivo, già in soluzione, non ha bisogno della fase di dissoluzione gastrica e pertanto l'assorbimento avviene in maniera molto più rapida (1). Questo aspetto consente la netta riduzione dei tempi di attesa tra l'assunzione del farmaco e la prima colazione, poiché, quando il cibo arriva nell'intestino tenue, l'assorbimento della LT4 liquida è già in gran parte avvenuto. Le formulazioni liquide migliorano l'aderenza terapeutica grazie ad alcuni vantaggi rispetto a quelle solide:

- la maggiore stabilità alle alte temperature, per cui può la LT4 essere assunta in prossimità del caffè (o insieme), mantenendo inalterata la sua efficacia;
- l'indipendenza dall'acidità gastrica e la minore interferenza con altri farmaci;
- il miglior assorbimento anche in presenza di patologie gastro-intestinali (acloridria, celiachia, malattia infiammatoria cronica, chirurgia bariatrica).

Infine, l'impiego della formulazione liquida può essere utile in particolari categorie di pazienti che non possono assumere le compresse (disfagici, bambini con idiosincrasia per le compresse, pazienti alimentati con sondino naso-gastrico).

Dal mese di settembre 2021 è in commercio la **nuova formulazione liquida (Levotirsol®)**. Sino al recente passato la formulazione liquida in flaconcini era costituita da una miscela di LT4 con glicerolo (85%) ed etanolo (96%), presente solo in un numero limitato di formulazioni (Tirosint®). L'innovazione della nuova formulazione liquida prevede sia l'assenza di eccipienti, comunemente presenti nelle compresse, che di alcool, essendo rimasto come unico eccipiente il glicerolo all'85%. Un ulteriore vantaggio di questa preparazione è la formulazione di 12 dosaggi intermedi di farmaco: si parte da 13 µg, per arrivare al dosaggio massimo di 200 µg.

Tra le formulazioni liquide è già in commercio da qualche tempo la **soluzione orale (Tifactor®) con siringa graduata**, che permette incrementi di 2 µg per volta. Gli eccipienti contenuti sono: sodio metil-paraidrossibenzoato (E219) e glicerolo. È molto utile nel paziente pediatrico, in quanto, oltre ai benefici delle formulazioni liquide finora illustrati, permette l'aumento graduale della terapia. Ulteriori benefici sono stati già illustrati (2).



La **formulazione in capsule molli** (Tiche®) migliora ulteriormente le possibilità terapeutiche nei pazienti affetti da ipotiroidismo (3), in quanto associa ai vantaggi della formulazione liquida anche la comodità della capsula (praticità e trasportabilità per chi viaggia o assume il farmaco lontano da casa). Le capsule molli consistono di un involucro in gelatina (*soft-gel* non contenente lattosio o glutine), che contiene all'interno la tiroxina veicolata in un liquido idrofilico. La LT4 liquida in capsule molli esiste in molti dosaggi (come nel caso del Levotirsol) e ciò la rende particolarmente adatta ai pazienti anziani o con poli-terapia farmacologica, che faticano a seguire schemi terapeutici complessi. Ad oggi la formulazione in capsule è in fascia C, quindi a totale carico del paziente. Un'ultima segnalazione riguardante la LT4 (4) è che la concomitante somministrazione del nuovo farmaco ipoglicemizzante orale semaglutide incrementa l'esposizione totale di LT4 del 33% senza che venga influenzato il Cmax. Poiché anche la semaglutide, come la LT4 in compresse, va somministrata a stomaco vuoto, attendendo 30 minuti prima di mangiare, bere o assumere altri farmaci, si consiglia di somministrare LT4 sempre prima della semaglutide o in alternativa il passaggio alla formulazione liquida, in modo da ridurre i tempi di attesa tra i due farmaci, oppure di spostare l'assunzione della semaglutide ad altro momento della giornata. Pertanto, in attesa di nuovi dati, nei pazienti ipotiroidici si consiglia di controllare il valore di TSH *reflex* entro 3 mesi dall'inizio della terapia con semaglutide.

Nome commerciale	Formulazione	Dosaggi	Eccipienti	Rimborsabilità SSN
Eutirox	Compresse rivestite	25 µg, 50 µg, 75 µg, 88 µg, 100 µg, 112 µg, 137 µg, 150 µg, 175 µg, 200 µg	Amido di mais, acido citrico, gelatina, croscarmellosa sodica, magnesio stearato, mannitolo	Sì (escluse formulazioni da 88 µg, 112 µg, 137 µg)
Levotirsol	Soluzione orale in contenitore monodose	13 µg, 25 µg, 50 µg, 75 µg, 88 µg, 100 µg, 112 µg, 125 µg, 137 µg, 150 µg, 175 µg, 200 µg	Glicerolo 85%	Sì
Tiche	Capsule molli	13 µg, 25 µg, 50 µg, 75 µg, 88 µg, 100 µg, 112 µg, 125 µg, 137 µg, 150 µg, 175 µg, 200 µg	Gelatina, glicerolo, acqua depurata	No
Tifactor	Soluzione orale	2 flaconi da 75 mL (100 µg/5 mL)	Glicerolo, acido citrico monoidrato, metilparaidrossi-benzoato di sodio (E219), idrossido di sodio, acqua purificata	Sì
Tirosint	Gocce orali	20 mL (100 µg/mL): 1 goccia contiene 3.57 µg	Etanolo 96%, glicerolo 85%	Sì
	Soluzione orale in contenitore monodose	25 µg, 50 µg, 75 µg, 100 µg		Sì

Bibliografia

1. NIH. Comparative bioavailability study of levothyroxine sodium tablets 100 mcg in healthy volunteers. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04573907>.
2. Commissione Farmaci. Nuova formulazione di L-tiroxina liquida senza alcool. AME News Farmaci [26/2019](#).
3. Tanguay M, et al. Pharmacokinetics and comparative bioavailability of a levothyroxine sodium oral solution and soft capsules. Clin Pharmacol Drug Dev [2019, 8: 521-8](#).
4. Commissione Farmaci. Interazione fra L-T4 e semaglutide orale. AME News Farmaci [14/2021](#).