

EUTIROX O TIROSINT?

EUTIROX

Eutirox è il nome commerciale di un farmaco a base di levotiroxina sodica (o L-tiroxina sodica).

Questo principio attivo è un analogo sintetico dell'ormone **T4**, indicato nell'ormonoterapia sostitutiva dell'**ipotiroidismo**. In pratica, l'assunzione di eutirox sopperisce alla carenza di tiroxina provocata dalla ridotta attività della **tiroide**.

Grazie all'elevato grado di purezza e all'attività costante, l'introduzione nel mercato farmaceutico di **eutirox**, ha gradualmente mandato in pensione la polvere di tiroide essiccata (bovina o porcina).

La tiroxina sintetica presenta notevoli vantaggi anche nei confronti dell'altro **ormone tiroideo** di sintesi, chiamato **T3** o triiodotironina.

Gli analoghi di quest'ultimo ormone, infatti, hanno un'**emivita** di 24 ore contro i 7 giorni di eutirox e simili, che per questo risultano meglio tollerati ed accettati dal paziente (è sufficiente una sola assunzione giornaliera).

La T4, inoltre, è di fatto un pro-ormone, che viene convertito a **T3** aumentando notevolmente la propria attività; la somministrazione di eutirox ed analoghi, quindi, permette di ottenere un effetto più fisiologico, perché capace di riprodurre i livelli fisiologici sia di T3 che di T4.

La L-Tiroxina, assunta per via orale, grazie alla particolare struttura della molecola, viene assorbita al livello gastro-intestinale (a livello digiunale) per circa il 42 – 74 % della totale dose assunta, e legata alle proteine plasmatiche quali tireoglobulina, **transtiretina** e albumina in minima parte, viene distribuita a vari tessuti.

Il dosaggio sostitutivo medio giornaliero di mantenimento nell'adulto è di 1,5-2.0 µg/kg/die.

La dose va comunque individualizzata caso per caso sul singolo paziente in base anche alla risposta e tolleranza individuale.

La L-T4 ha un'emivita di 7 giorni, e la sua somministrazione per os, in dose unica al mattino a digiuno (almeno 30' prima di colazione), mantiene costante la concentrazione sierica di T3 e T4 quando si è raggiunto lo stato di eutiroidismo. I bambini richiedono dosi proporzionalmente più elevate rispetto all'adulto (8-10 µg/kg/die sino ad un anno di età, 4 µg/kg/die da 1 a 5-6 anni).

La terapia dell'ipotiroidismo con eutirox mira a normalizzare i livelli di **TSH**, l'ormone ipofisario che stimola la tiroide a produrre T3 e **T4**: se la ghiandola funziona troppo, l'organismo cerca di compensare diminuendo la secrezione di TSH, viceversa, l'ipotiroidismo è tradizionalmente accompagnato ad elevati **valori ematici di TSH**. Per quanto detto, l'assunzione di una dose eccessiva di eutirox comporta una discesa del TSH al di sotto dei valori fisiologici.

Proprio per l'esigenza di personalizzare la terapia, l'eutirox è disponibile in compresse da 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175 e 200 mcg di levotiroxina sodica.

Il caffè, la soia, i farmaci inibitori di pompa protonica utilizzati come gastroprotettori o per la terapia di gastroesofagite e ulcera, i farmaci ipocolesterolemizzanti (le statine), i Sali di ferro etc, inibiscono parzialmente l'assorbimento dell'Eutirox. Pertanto è consigliabile attendere almeno 30-60 minuti prima di fare colazione dopo l'assunzione dell'Eutirox.



DR. Vincenzo Piazza
Specialista Endocrinologo

In caso di co-assunzione di PPI (inibitori di pompa protonica), volgarmente detti “gastroprotettori” (omeprazolo, pantoprazolo, esomeprazolo, rabeprazolo) alcuni hanno suggerito l’assunzione dell’Eutirox al risveglio e l’assunzione dei farmaci PPI alle ore 11 del mattino. Ciò in ragione del fatto che l’azione di questi ultimi non riesce a coprire le 24 ore, in ragione della loro emivita, pertanto il loro effetto scema durante le prime ore del mattino, non interferendo quindi sull’assorbimento dell’Eutirox.

L’Eutirox rimane a mio avviso il miglior farmaco per il trattamento sostitutivo dell’ipotiroidismo, collaudato da decenni in tutto il mondo, che garantisce maggiore compliance del paziente essendo in compresse di piccole dimensioni, facilmente deglutibile e trasportabile. Inoltre, in virtù dell’esistenza in commercio di tutti i dosaggi (25, 50, 75, 100, 125, 150 e 200 mcg) consente una fine calibrazione posologica della terapia sostitutiva o soppressiva.

L’assunzione contemporanea con il caffè, biscotti di soia, colazione e farmaci interferenti può comportare una lieve demodulazione della dose che deve essere ricalibrata sulla base dei valori del TSH. In ogni caso la dose “efficace” a mantenere un ottimo compenso clinico ormonale, mantenendo il TSH nel range ottimale, sarà la stessa.

Se il paziente assume l’eutirox sempre nelle stesse condizioni di assorbimento, con o senza caffè, prima o dopo colazione, l’adattamento posologico, almeno nella mia esperienza, rimane lo stesso ottimale e non comporta nessun problema per il paziente.

In pratica la dose somministrata potrà essere lievemente superiore ma la dose assorbita ed efficace rimarrà praticamente uguale.

L’Eutirox compresse contiene lattosio come eccipiente. Negli intolleranti al lattosio che presentano flatulenza, gonfiore addominale etc è indicato l’ev passaggio al Tirosint cpr (che contiene amido di mais e altri eccipienti ma non il lattosio) o al Tirosint flaconcini monodose.

TIROSINT “FLACONCINI MONODOSE”

La “novità”, o “pseudo novità”, visto che lo si sapeva dal 2004 che la formulazione liquida di LT4 in base alcolica ha un assorbimento più rapido di quella in compresse, è rappresentata oggi dai flaconcini monodose (Tirosint) in una formulazione di recente approvata dall’Aifa e indicata per i pazienti (bambini o disfagici, ad esempio) che hanno difficoltà ad assumere compresse. In generale, come rivelano vari studi, la soluzione orale “*garantirebbe*” un miglior assorbimento del principio attivo, poiché è assente la fase di dissoluzione e di permeazione delle compresse.

Della nuova formula potrebbero avvantaggiarsi anche i soggetti con problemi di malassorbimento da malattia celiaca o intolleranza al lattosio, perché anche in questo caso la sostanza liquida garantirebbe una minore variabilità delle concentrazioni plasmatiche di farmaco e degli effetti farmacologici.

Uno studio clinico, pubblicato sulla rivista *Thyroid*, ha confrontato l’assorbimento di diverse formulazioni di levotiroxina in pazienti ipotiroidei.

NELLE TABELLE SEGUENTI I VANTAGGI “DICHIARATI” DELLA FORMULAZIONE LIQUIDA IN BASE ALCOOLICA DELLA TIROXINA

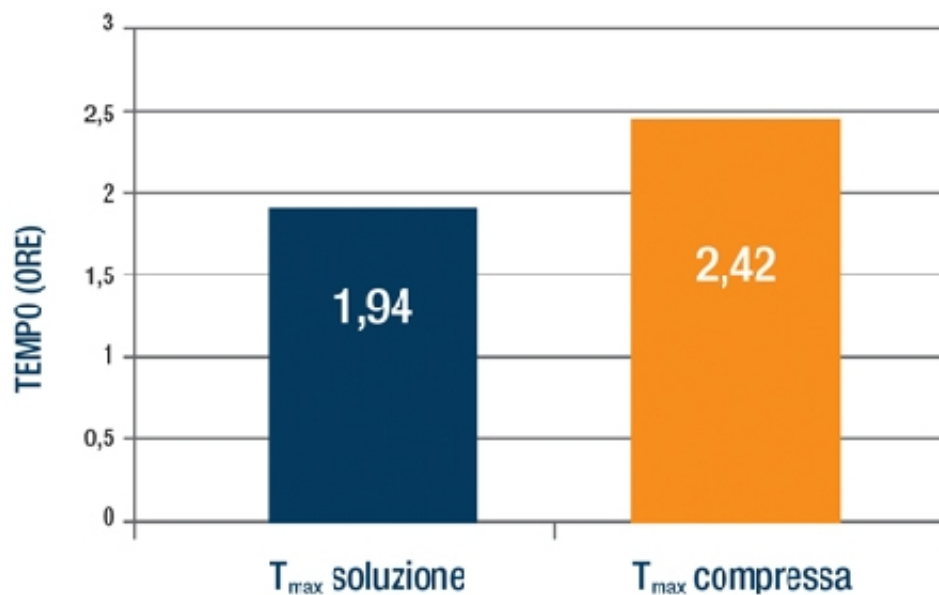
TABELLA 1

DOSE TOTALE (µg)	DOSAGGIO COMPRESSA (µg)	T _{max} COMPRESSA (h)	T _{max} SOLUZIONE (h)	DIFFERENZA TRA T _{max} MEDI (h)
600	25	2,17 ± 0,65	1,98 ± 1,42	0,19
600	50	2,42 ± 0,89	2,00 ± 0,94	0,42
600	75	2,55 ± 1,21	2,03 ± 1,29	0,52
600	100	2,60 ± 1,12	1,88 ± 1,11	0,72
600	150	2,40 ± 0,86	1,98 ± 1,07	0,42
600	200	2,21 ± 0,85	1,79 ± 1,14	0,43
625	125	2,63 ± 1,26	2,01 ± 0,86	0,62
700	175	2,40 ± 1,20	1,85 ± 1,04	0,55
	Medie	2,42	1,94	0,48
	K _{elim}	2,75 h ⁻¹	3,56 h ⁻¹	

Elaborata da Walter-Sack I, et al. *Clin Pharmacokinet* 2004;43:1037-53 (Tabela II, pag. 1044).²

* Il fatto che l'assorbimento sia più veloce con le compresse da 25 mg rispetto alle compresse a dosaggio maggiore è da attribuire al fatto che, a parità di dose totale, il numero di compresse da 25 mg somministrate (24) era maggiore rispetto alle altre compresse. Ciò comporta che fanno delle superfici più maggiore e quindi più alta la velocità di dissoluzione.

FIGURA 2



T_{max} di levotiroxina soluzione orale e compresse (valori medi).²

Elaborata da Walter-Sack I, et al. *Clin Pharmacokinet* 2004;43:1037-53 (Tabela II, pag. 1044).²

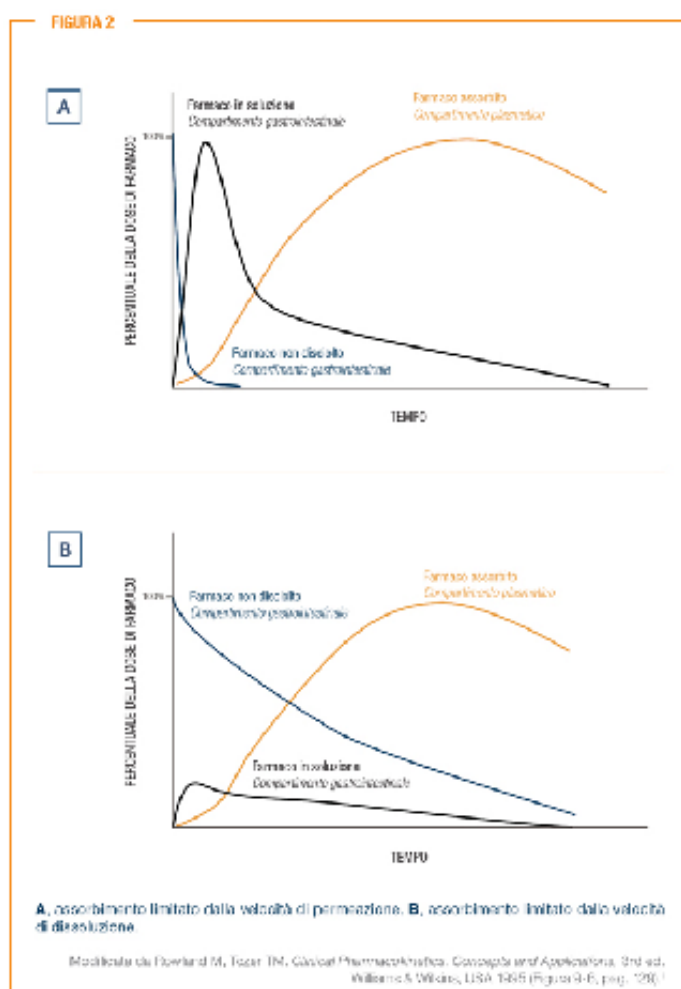
	TIROSINT 25 µg/1 ml soluzione orale	TIROSINT 50 µg/1 ml soluzione orale	TIROSINT 75 µg/1 ml soluzione orale	TIROSINT 100 µg/1 ml soluzione orale
--	---	---	---	--

Principio attivo

Levotiroxina Sodica	25.00 microgrammi	50.00 microgrammi	75.00 microgrammi	100.00 microgrammi
pari a Levotiroxina	24.31 microgrammi	48.62 microgrammi	72.96 microgrammi	97.24 microgrammi

Eccipienti

Etanolo 96% mg 243
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1



Da tenere presente che Tirosint gocce orali contiene 28,8 vol% di etanolo (alcol etilico).

Ogni dose da 100 mcg (1 ml) contiene quindi 243 mg di etanolo (alcol etilico).

Dannoso per chi è affetto da alcolismo. Pertanto la formulazione liquida non è consigliabile per il trattamento durante la gravidanza e l'allattamento e per il trattamento di bambini e di pazienti ad

DR. Vincenzo Piazza
Specialista Endocrinologo

alto rischio, quali pazienti con malattie epatiche o epilettici. Tra gli svantaggi del Tirosint c'è anche il fatto che non ha tutti i dosaggi (esistono solo i flaconcini monodose da 25, 50, 75 e 100 mcg).

L'EUTIROX esiste in compresse da 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175 e 200 mcg. Nella pratica clinica quotidiana, specie nei tiroidectomizzati che richiedono spesso dosi sostitutive superiori a 100 mcg è più comodo l'uso dell'Eutirox che garantisce sicuramente una migliore compliance.

Ogni contenitore monodose di Tirosin flac monodose da 1 ml contiene:

	Tirosint Os 30 Fl 1 MI 100 Mcg-MI Os 30 Fl 1 MI 100 Mcg-MI 25 mcg /1 ml soluzione orale	Tirosint Os 30 Fl 1 MI 100 Mcg-MI Os 30 Fl 1 MI 100 Mcg-MI 50 mcg /1 ml soluzione orale	Tirosint Os 30 Fl 1 MI 100 Mcg-MI Os 30 Fl 1 MI 100 Mcg-MI 75 mcg /1 ml soluzione orale	Tirosint Os 30 Fl 1 MI 100 Mcg-MI Os 30 Fl 1 MI 100 Mcg-MI 100 mcg /1 ml soluzione orale
<u>Principio attivo</u>				
Levotiroxina Sodica	25.00 mcg	50.00 mcg	75.00 mcg	100.00 mcg
pari a Levotiroxina	24.31 mcg	48.62 mcg	72.96 mcg	97.24 mcg

Eccipienti

Etanolo 96% 243 mg

Nella mia pratica clinica, quando posso, continuo ad usare tranquillamente l'Eutirox in compresse. Riservo l'uso dei flaconcini a coloro i quali hanno disfagia, nei bambini che non riescono ancora a deglutire le compresse e nei soggetti che fanno uso di farmaci che interferiscono con l'LT4 (statine ad alto dosaggio, PPI ad alti dosaggi, Sali di ferro etc) o nelle persone che per motivi di lavoro non possono aspettare 30-40 minuti prima di fare colazione.

Per i bambini già dal 2003 esiste il Tirosint a gocce: per il calcolo delle dosi è famosa la cosiddetta "tabellina del 7": 7 gocce equivalgono a 25 mcg di LT4, 14 gocce a 50 mcg di L-T4, 21 gocce a 75 mcg di LT4, 28 gtt a 100 mcg di L-T4 etc..

ASSOCIAZIONE PRECOSTITUITA T4+T3 (TIROIDE AMSA CPR 33 E 125)

Tiroide Amsa 33 compresse:

- tetraiodotironina sodica (Levotiroxina sodica) 19,54 microgrammi,
- triiodotironina sodica (Liotironina sodica) 5,69 microgrammi.

Tiroide Amsa 125 compresse:

- tetraiodotironina sodica (Levotiroxina sodica) 74,0 microgrammi,
- triiodotironina sodica (Liotironina sodica) 21,4 microgrammi.

Centro di Ecografia Tiroidea e Dietosystem

Via Autonomia Siciliana, 70/c - Palermo - tel. 091 6374849 - cell. 338 962 8857
www.vincenzopiazza.it

DR. Vincenzo Piazza
Specialista Endocrinologo

Oppure:

Tiroide/BSA 33 - 19,54 mcg + 5,69 mcg compresse

Principi attivi:

- Tetraiodotironina sodica (Levotiroxina sodica) 19,54 mcg
- Triiodotironina sodica (Liotironina sodica) 5,69 mcg

Tiroide/BSA 125- 74,00 mcg + 21,40 mcg compresse

Ogni compressa contiene:

- Tetraiodotironina sodica (Levotiroxina sodica) 74,0 mcg
- Triiodotironina sodica (Liotironina sodica) 21,4 mcg

Sono stati effettuati numerosi studi finalizzati a valutare quale tra le due terapie sostitutive (T4+T3 o solo T4) sia quella ideale.

Nel 1999, uno studio di Bunevicius et al, documentava un significativo miglioramento della performance cognitiva in corso di terapia combinata rispetto alla monoterapia con T4.

I dati furono successivamente revisionati dall'autore che ne ridimensionò i risultati.

Uno studio di Walsh non documenta alcun miglioramento significativo delle funzioni neurocognitive in terapia combinata rispetto alla monoterapia. Nello stesso anno, uno studio di Sawka condotto su un gruppo di pazienti in terapia con LT4 affetti da depressione, non riporta alcun miglioramento dei sintomi durante la terapia combinata. Clyde conclude smentendo l'utilità della terapia combinata rispetto alla monoterapia.

Nella prassi clinica delle maggiori istituzioni del mondo, viene suggerita la terapia con solo T4 e viene considerata non utile l'associazione con T3.

Inoltre bisogna tener presente che il nostro organismo può difendersi meglio da un eccesso di sola T4, inibendone la trasformazione in T3 (l'ormone attivo). Pertanto le formulazioni precostituite di T3+T4 espongono il soggetto trattato a maggiori rischi di sovradosaggio di T3 ed effetti collaterali.

Ormone estrattivo: oggi non più utilizzato

T3 (TI-TRE cpr)

Triiodotironina (Ti-Tre cpr 20 µg/die) 40-80 µg/die in tre o quattro dosi giornaliere data la sua breve emivita. Si lega poco alle proteine sieriche. Ha un'azione rapida, utile in urgenza, ma richiede cautela. L'utilizzo della T3 è praticamente limitato ai pazienti operati per carcinoma tiroideo nella fase di sospensione della l-tiroxina prima della scintigrafia total-body e della terapia radiometabolica; per l'emivita più breve, una sospensione di soli 15 giorni è sufficiente a determinare una elevazione del TSH adeguata per le procedure medico-nucleari.

ASSUNZIONE SERALE "BED TIME" DELL'EUTIROX O TIROSINT ????

Il dato sperimentale deriva da un **lavoro scientifico olandese**, pubblicato sugli Archives of Internal Medicine, che ha confermato in modo controllato e randomizzato quello che **già dal 2007 era emerso da un altro lavoro scientifico**.

Il gruppo di ricerca ha poi documentato questo tipo di possibilità (Bolk N et al, Arch Intern Med. 2010 Dec 13;170(22):1996-2003) scoprendo che gli effetti sulla funzione tiroidea (valori di FT4) e

Centro di Ecografia Tiroidea e Dietosystem

Via Autonomia Siciliana, 70/c - Palermo - tel. 091 6374849 - cell. 338 962 8857
www.vincenzopiazza.it

sulla riduzione del TSH sono addirittura più intensi rispetto a quelli ottenibili con la somministrazione a digiuno.

Regalare qualche mezz'ora di sonno agli italiani potrebbe essere un'azione davvero meritevole di lode. Finora invece tutte le persone che hanno dovuto assumere una terapia sostitutiva tiroidea a base di Levotiroxina (appunto i famosi Eutirox e Tirosint), vengono invitati ad alzarsi 30 o addirittura 60 minuti prima del solito per assumere la sostanza rigorosamente a stomaco vuoto senza più assumere nulla per appunto i 30 o 60 minuti successivi.

Secondo tale studio Olandese, l'assunzione "**bed time**" della levo-tiroxina, avrebbe un'efficacia addirittura maggiore della somministrazione mattutina. Quello che viene richiesto, in pratica è di assumere il farmaco come ultima sostanza prima di andare a dormire. Anche se si è mangiato da poco qualcosa (benché non sia mai positivo andare a dormire senza avere digerito).

La notizia potrebbe cambiare le abitudini di un numero enorme di pazienti e soprattutto risolvere un dilemma ormonale che lasciava gli ipotiroidei privi del supporto di una prima colazione fatta appena svegliati.

È stato infatti dimostrato che una prima colazione ricca, fatta entro 45 minuti dal risveglio attiva la **funzione tiroidea** grazie alla produzione di leptina. Fare una ricca prima colazione appena svegli può aiutare a **stimolare la tiroide** in modo naturale, mentre ritardare l'assunzione di cibo può rallentarne la funzione.

INTERAZIONI

Insulina e ipoglicemizzanti orali. La levotiroxina può ridurre l'azione ipoglicemizzante dell'insulina e degli ipoglicemizzanti orali. Pertanto, nei pazienti diabetici, in particolare all'inizio della terapia con ormoni tiroidei, si dovrà regolarmente monitorare la glicemia, per evidenziare eventuali fenomeni di interazione e adattare quindi la posologia dei medicinali ipoglicemizzanti.

Derivati cumarinici. La levotiroxina può aumentare l'azione dei derivati cumarinici a causa della competizione per il legame con l'albumina plasmatica. In caso di trattamento concomitante è necessario monitorare regolarmente i fattori della coagulazione; eventualmente, il dosaggio dell'anticoagulante dovrà essere adattato.

Resine a scambio ionico. Le resine a scambio ionico, come colestiramina e colestipolo, riducono l'assorbimento della levotiroxina; pertanto, la somministrazione di queste resine deve avvenire 4 – 5 ore dopo quella di Tirosint.

Antiacidi a base di alluminio, sucralfato, medicinali a base di ferro o carbonato di calcio. Questi farmaci riducono l'assorbimento della levotiroxina, riducendone l'effetto. Pertanto l'assunzione di Tirosint deve avvenire almeno quattro ore prima dell'assunzione di questi farmaci.

Salicilati, dicumarolo, furosemide, clofibrato, fenitoina: I salicilati, il dicumarolo, la furosemide ad alte dosi (250 mg), il clofibrato, la fenitoina ed altre sostanze possono spiazzare la levotiroxina sodica dalle proteine plasmatiche, determinando quindi un'elevata frazione fT4.

Propiltiouracile, glucocorticoidi, beta-simpaticolitici: queste sostanze inibiscono la conversione periferica di T4 a T3.

Prodotti a base di soia. Possono ridurre l'assorbimento intestinale della levotiroxina. Pertanto soprattutto all'inizio e dopo l'interruzione di un'alimentazione ricca di soia, può essere necessario un adattamento del dosaggio di Tirosint.

Induttori degli enzimi metabolizzanti. Barbiturici, rifampicina, carbamazepina, fenitoina e altri induttori degli enzimi epatici possono aumentare la clearance epatica della levotiroxina.

Durante il trattamento con Tirosint non va somministrata fenitoina (difenilidantoina) per via endovenosa.

Propranololo. La levotiroxina accelera il metabolismo del propranololo.

Estrogeni. Il concomitante uso di contraccettivi estrogenici o di estrogeni per la terapia ormonale sostitutiva in postmenopausa può rendere necessario un aumento del dosaggio di levotiroxina.

Sertralina, clorochina, proguanil. Queste sostanze riducono l'efficacia della levotiroxina e aumentano il livello serico di TSH.

Amiodarone e i mezzi di contrasto a base di iodio. A causa dell'alto contenuto di iodio, questi farmaci possono provocare ipertiroidismo o ipotiroidismo. Particolare cautela deve essere osservata in caso di stroma con eventuale autonomia funzionale della tiroide.

Orlistat: In seguito alla concomitante somministrazione di orlistat e levotiroxina può manifestarsi ipotiroidismo e/o un ridotto controllo dell'ipotiroidismo.

ANCHE IL PROBLEMA DEL CAFFÈ sembra SOVRADIMENSIONATO.

Esistono milioni di ipotiroidici ben compensati da decenni con l'EUTIROX pur assumendo il caffè a colazione da una vita. L'importante è che l'assunzione dell'Eutirox avvenga sempre nelle stesse condizioni di assorbimento e la dose venga pertanto adattata alle abitudini del soggetto. Il paziente deve essere cosciente che la dose assunta, necessaria per mantenere il TSH nel range ottimale, è lievemente superiore se ingerita con il caffè o con farmaci che interferiscono negativamente con l'assorbimento. La dose "efficace" è in pratica la stessa ed è scevra di effetti collaterali.

Per saperne di più collegati al seguente link:

http://www.vincenzopiazza.it/farmaci_e_ormoni_tiroidei.asp

EUTIROX GENERICO

Dal mese di Luglio 2013, si è reso disponibile in Italia un farmaco generico a base di levotiroxina sodica che potrebbe indurre a sostituire i prodotti attualmente disponibili (per esempio, Eutirox).

Nonostante questi farmaci non siano stati inseriti dall'AIFA in lista di trasparenza, ci risulta che alcune Regioni come la Toscana, abbiano disposto la sostituibilità di questo principio attivo.

Con riferimento alla sostituibilità dei farmaci a base di levotiroxina sodica, sottoponiamo alla vostra attenzione che le Autorità Regolatorie di diversi Paesi Europei e FDA, nell'interesse primario della salute del paziente, hanno raccomandato o disposto la non sostituibilità di questi prodotti per ragioni cliniche (indice terapeutico ristretto).

Pertanto, raccomandiamo:

- **Per il Medico Curante:** I pazienti in corso di terapia con levotiroxina sodica devono essere mantenuti in trattamento con lo stesso prodotto. Se la preparazione viene cambiata, si rende necessario un controllo preciso ed accurato del TSH entro 6 settimane per evitare potenziali effetti indesiderati iatrogeni.
- **Per il Paziente:** Le malattie della tiroide spesso richiedono un trattamento con levotiroxina sodica per lunghi periodi di tempo. È importante che il trattamento sia costante e preciso, e che sia utilizzata la stessa preparazione di levotiroxina sodica anche quando il Medico Curante ne modifichi il dosaggio. Alla luce di quanto espresso è consigliabile che i pazienti qualora in farmacia venga proposta la sostituzione del farmaco ne parlino prima con il proprio Medico Curante.

DR. Vincenzo Piazza
Specialista Endocrinologo

Dato il bassissimo costo dell'Eutirox è consigliabile , a mio avviso, continuarlo senza farselo sostituire in farmacia con l'equivalente generico per evitare possibili demodulazioni posologiche della terapia.