

Deep In



**ENDOCRINOLOGIA**



# A Novel Levothyroxine Solution Results in Similar Bioavailability Whether Taken 30 or Just 15 Minutes Before a High-Fat High-Calorie Meal

Risultati di una nuova soluzione di levotiroxina con biodisponibilità simile se assunta 30 o solo 15 minuti prima di un pasto ipercalorico ad alto contenuto di grassi

## *Gli autori*

Murray Ducharme, Claudia Scarsi, Elisa Bettazzi, Giuseppe Mautone, Yvette Lewis, Francesco S. Celi

Publicato in *Thyroid*. 2022 Aug;32(8):897-904.

# Background 1/2



Gli **ormoni tiroidei**, **triiodotironina (T3)** e **tiroxina (T4)**, sono **fondamentali** per la regolazione dei processi metabolici e per il mantenimento del benessere generale.

La **T3**, che rappresenta circa il 20% degli ormoni secreti dalla tiroide, **deriva principalmente dal metabolismo periferico della T4** attraverso un processo di deiodinazione. **La gestione dell'ipotiroidismo si basa dunque sulla monoterapia orale con levotiroxina sodica (LT4), che rappresenta il gold standard della terapia ormonale sostitutiva.**

Attualmente sono disponibili specialità medicinali a base di **LT4 in varie formulazioni**: compresse, capsule softgel e soluzione orale.

La **biodisponibilità orale della LT4** risente **significativamente dell'interferenza con il cibo**: l'assunzione delle compresse in concomitanza con un pasto ad alto contenuto calorico riduce la  $C_{max}$  della LT4 del 40-49% e l' $AUC_{0-48}$  del 38-40% rispetto alle condizioni di digiuno. Per questo motivo viene **consigliato di assumere la LT4 a digiuno almeno 30 (ma idealmente 60) minuti prima della colazione.**

Le linee guida dell'American Thyroid Association raccomandano, per un **assorbimento ottimale**, di **assumere la LT4 60 minuti prima della colazione oppure prima di coricarsi** (almeno 3 ore dopo cena) [1]. **Tali raccomandazioni rigorose sono tuttavia disagevoli per i pazienti, al punto che oltre il 20% non risulta compliant con le modalità di assunzione.**

[1] AJonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, Cooper DS, Kim BW, Peeters RP, Rosenthal MS, Sawka AM. *American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement.* Thyroid. 2014 Dec;24(12):1670-751. doi: 10.1089/thy.2014.0028. PMID: 25266247; PMCID: PMC4267409.

# Background 2/2



La **mancata adesione alla terapia con LT4** risulta **abbastanza comune** ed è uno dei fattori che rende difficoltoso raggiungere e mantenere il target terapeutico. Al fine di ridurre alcuni disagi ai pazienti e migliorare la loro aderenza al trattamento sono state **valutate modalità alternative di assunzione della LT4**, come quella in concomitanza con la colazione, l'assunzione serale o anche quella singola settimanale.

Recentemente è stata approvata e messa in commercio una **nuova LT4** sviluppata da IBSA **in forma di soluzione orale (Levotirsol)\***, formulazione in grado di raggiungere la **massima concentrazione sistemica 30 minuti prima rispetto alle forme solide orali convenzionali**.

L'**assorbimento più rapido** della soluzione potrebbe quindi consentire un'**assunzione più ravvicinata al momento della colazione**, in quanto tale processo può iniziare immediatamente una volta che la LT4 raggiunge l'intestino, dopo lo svuotamento gastrico e prima che lo stomaco entri in contatto con gli alimenti. Questa **modalità** potrebbe essere **più comoda per i pazienti e favorire**, quindi, **l'aderenza alla terapia**.

\* Altri marchi internazionali: Tirosint SOL, Tirosintsol, Tirosint Solution, Syntroxine Sol, Syntirex, Tirosol, Solsint, Tsoludose.

# Obiettivo dello studio



---

Indagare l'impatto dell'assunzione della soluzione orale di LT4 15 minuti prima di un pasto standardizzato rispetto alla raccomandazione di attendere almeno 30 minuti, come approvato dalla FDA.

# Disegno dello studio 1/4



Studio di farmacocinetica (PK) di fase I, monocentrico, randomizzato, in aperto, a dose singola, crossover, a due periodi e due sequenze per **confrontare il profilo PK della soluzione orale di LT4 assunta come singola dose da 600 mcg 15 e 30 minuti prima del consumo di un pasto standard ipercalorico ad alto contenuto di grassi**, che simulasse lo scenario peggiore della colazione.

**Hanno partecipato allo studio 36 volontari sani** di ambo i sessi, adulti (età 18-50 anni), con BMI  $\geq 18,5 \leq 30,0$  kg/m<sup>2</sup>, peso  $>50$  kg per i maschi e  $>45$  kg per le femmine, non fumatori o fumatori moderati ( $\leq 9$  sigarette/giorno) (**Tabella 1**).

Dei 36 soggetti sani arruolati nello studio:

- ▶ 3 non hanno completato il trial per: mancanza di test Covid-19, emesi  $<5$  ore dopo l'assunzione del farmaco e consumo incompleto del pasto critico, condizione che li escludeva dall'analisi PK, in accordo al protocollo;
- ▶ 1 non ha effettuato il prelievo di sangue a 72 ore durante il periodo di studio.

**La popolazione PK comprendeva 33 partecipanti sani** che hanno completato entrambi i periodi di studio e possedeva un'adeguata caratterizzazione del profilo PK.

**L'analisi di sicurezza ha incluso 36** partecipanti che avevano ricevuto almeno una dose del farmaco in studio.

# Disegno dello studio 2/4



**Tabella 1.** Sintesi dei dati demografici e clinici dei soggetti inclusi nello studio

Parametri	Categoria	Popolazione PK N= 33
Età, anni	Media $\pm$ SD	38 $\pm$ 8
	Range	23-49
	Mediana	39
Genere <sup>a</sup>	Femmina	9 (27.3)
	Maschio	24 (72.7)
Razza <sup>a</sup>	Asiatica	1 (3.0)
	Nera/Afroamericana	2 (6.1)
	Bianca	29 (87.9)
	Altro	1 (3.0)
Etnia <sup>a</sup>	Non Ispanico o Latino	32 (97.0)
	Ispanico o Latino	1 (3.0)
BMI kg/m <sup>2</sup>	Media $\pm$ SD	25.73 $\pm$ 2.76
	Range	19.08-29.73
	Mediana	25.96
Altezza, cm	Media $\pm$ SD	170.8 $\pm$ 8.7
	Range	153.0-189.5
	Mediana	170.0
Peso, kg	Media $\pm$ SD	75.33 $\pm$ 11.68
	Range	53.40-98.40
	Mediana	75.50

Parametri	Categoria	Popolazione PK N= 33
TSH, mIU/L	Media $\pm$ SD	1.88 $\pm$ 0.92
	Range	0.65-4.15
	Mediana	1.55
Tiroxina libera, pmol/l	Media $\pm$ SD	14.64 $\pm$ 1.47
	Range	12.00-17.60
	Mediana	14.60
Triiodotironina totale, nmol/L	240 (2,7%)	1.66 $\pm$ 0.34
		1.10-2.36
		1.59

<sup>a</sup>N(%).

BMI, Indice di massa corporea; N, numero di osservazioni; SD, deviazione standard; TSH, tireotropina.

# Disegno dello studio 3/4



Ai soggetti era stato vietato di consumare alimenti noti per interferire con l'assorbimento della LT4. Non era consentito fumare 2 ore prima/4 ore dopo la somministrazione.

Una singola dose da **600 mcg di LT4 in soluzione** (4 flaconcini monodose da 150 mcg/mL) è stata fatta assumere dopo 10 ore di digiuno, **15 minuti (Trattamento A)** o **30 minuti (Trattamento B)** prima di un pasto ipercalorico ad alto contenuto di grassi, secondo quanto richiesto negli studi volti a indagare gli effetti degli alimenti.

Il pasto doveva essere consumato entro 30 minuti ed era composto da **150 calorie** provenienti da **proteine**, **250 calorie** da **carboidrati** e **500-600 calorie** da **grassi**, per un **totale** di circa **800-1.000 calorie\***.

**Tutti i soggetti** sono stati **ricoverati in clinica almeno 10 ore prima dell'assunzione del farmaco** e **trattenuti fino al prelievo delle 48 ore post-dose** per ciascun periodo.

I **campioni sierici** sono stati **raccolti al basale in tre momenti diversi** e a **0,5, 1, 1,5, 2,5, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 48 e 72 ore** dopo l'assunzione.

Il periodo di washout è stato di almeno 35 giorni.

Lo studio è durato circa due mesi e mezzo in totale (**Figura 1**).

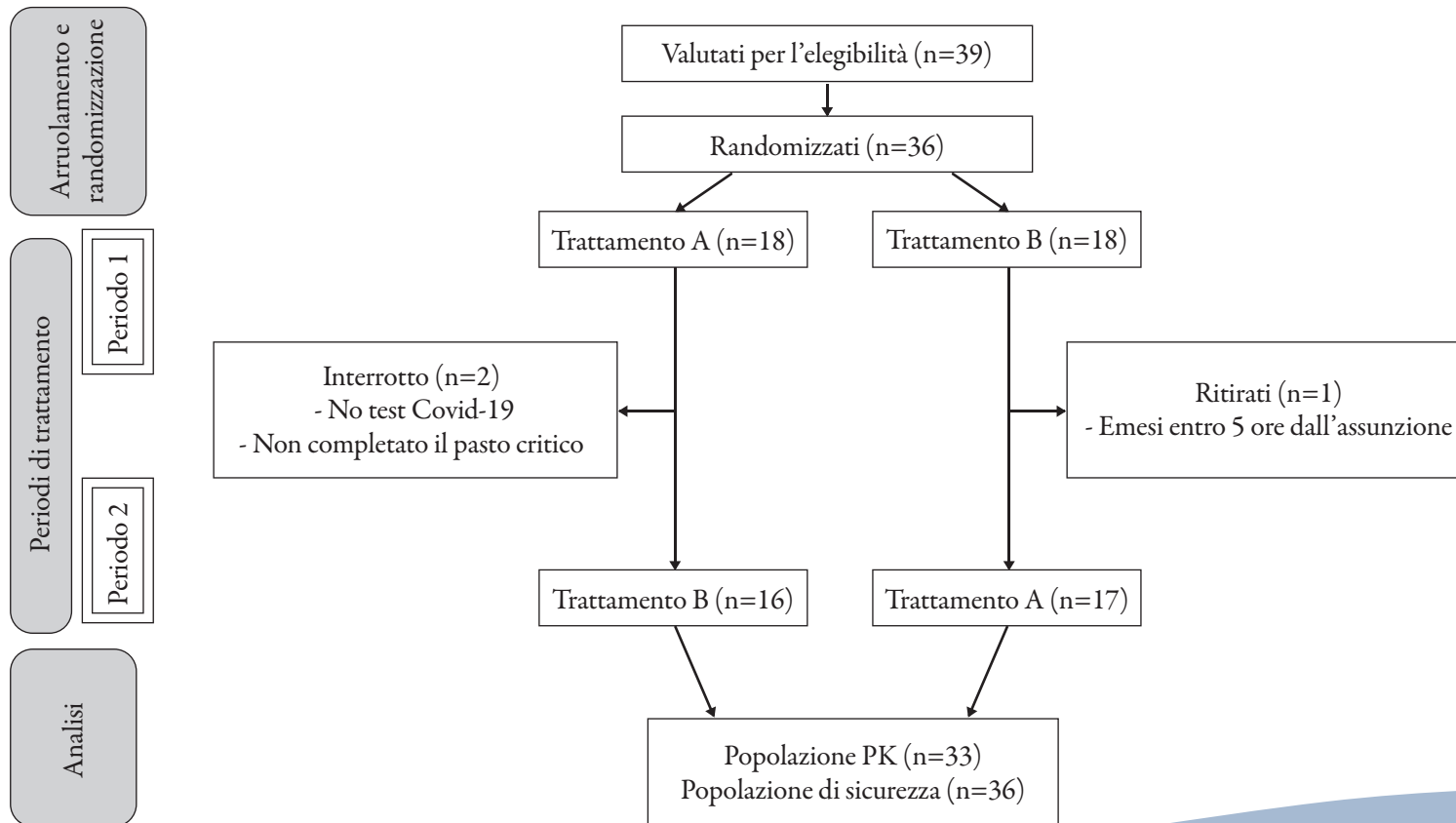
\* Due uova fritte, due strisce di pancetta, due fette di toast imburrate, 120 g di hash brown e 200 ml di latte intero.



# Disegno dello studio 4/4



**Figura 1.** Diagramma di flusso dello studio di biodisponibilità comparativa della soluzione orale di levotiroxina sodica assunta a digiuno 15 e 30 minuti prima di un pasto

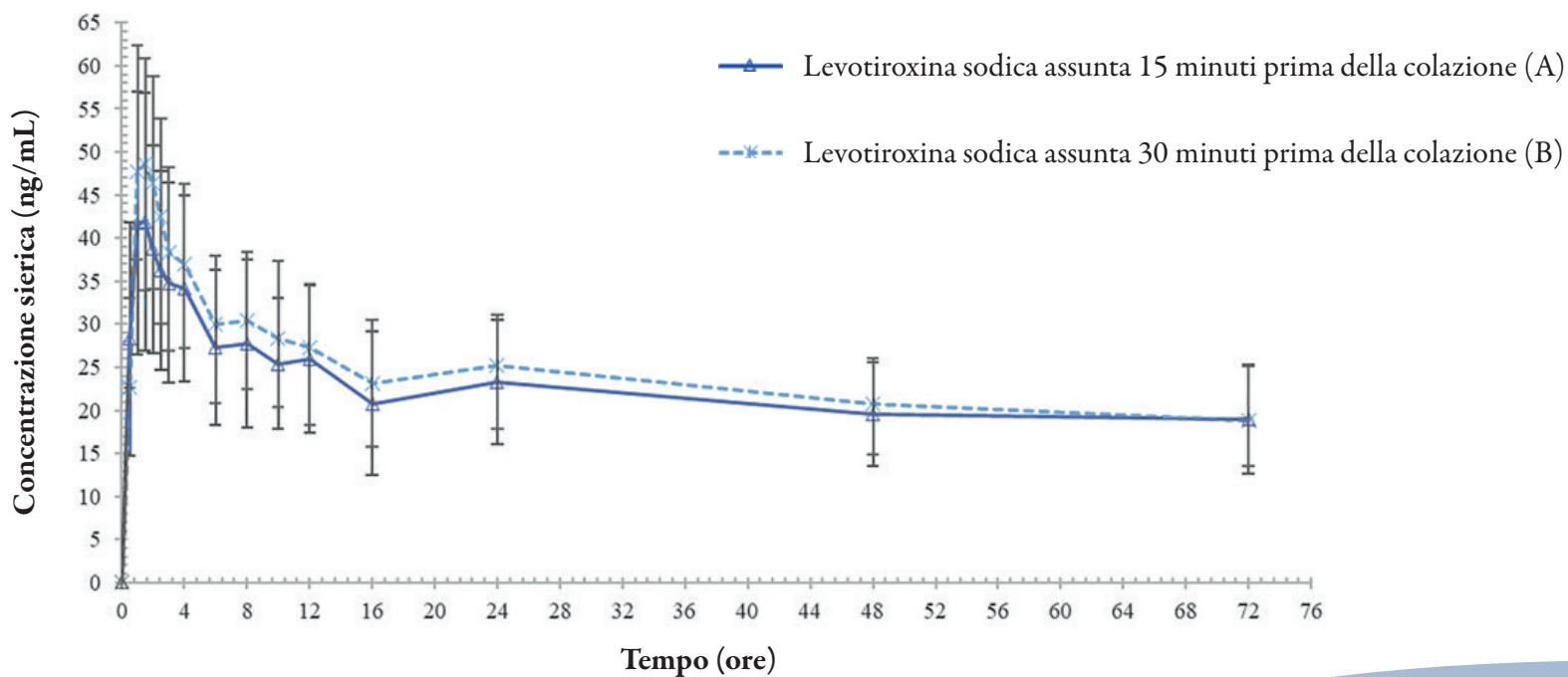


# Risultati 1/4



I profili dei valori medi delle concentrazioni sieriche totali di  $LT^4$  nel tempo apparivano simili sia che la soluzione orale venisse assunta 15 o 30 minuti prima del pasto (Figura 2, Tabella 2).

Figura 2. Media  $\pm$  deviazione standard delle concentrazioni totali di levotiroxina (aggiustate rispetto al basale); scala lineare



# Risultati 2/4



**Tabella 2.** Riepilogo statistico descrittivo dei parametri farmacocinetici della soluzione orale di levotiroxina assunta a digiuno 15 e 30 minuti prima della colazione (valori aggiustati rispetto al basale)

Parametro, unità	Trattamento									
	A (15 minuti)					B (30 minuti)				
	N	Aritmetico		Geometrico		N	Aritmetico		Geometrico	
		Media	CV%	Media	CV%		Media	CV%	Media	CV%
AUC <sub>0-48</sub> , h×ng/mL	33	1141.19	29.22	1093.48	30.77	33	1239.97	22.25	1210.13	22.89
AUC <sub>0-72</sub> , h×ng/mL	32	1622.86	27.14	1565.75	27.81	33	1724.83	21.83	1684.38	22.64
C <sub>max</sub> , ng/mL	33	44.80	32.30	42.50	34.74	33	51.80	26.09	50.00	28.15
<sup>a</sup> t <sub>max</sub> , ore	33	1.486 (0.985, 7.980)				33	1.486 (0.985, 5.987)			

<sup>a</sup>Mediana (min, max) presentata per la T<sub>max</sub>.

Trattamento A: levotiroxina sodica in soluzione orale 4 mL x 150 mcg/mL, 15 minuti prima della colazione.

Trattamento B: levotiroxina sodica in soluzione orale 4 mL x 150 mcg/mL, 30 minuti prima della colazione.

AUC, area sotto la curva; CV, coefficiente di variazione; Max, massimo; Min, minimo; N, numero di osservazioni.

# Risultati 3/4



I risultati indicano che l'**entità complessiva dell'esposizione** può essere considerata **cl clinicamente simile** se la soluzione viene assunta 15 o 30 minuti prima del pasto.

Il 90% CI dei parametri farmacocinetici  $AUC_{0-48}$  e  $AUC_{0-72}$  era interamente compreso nell'intervallo standard di bioequivalenza 80-125% (**Tabella 3**).

**Tabella 3.** Riepilogo dei rapporti delle medie geometriche (trattamento A/trattamento B) e degli intervalli di confidenza (IC 90%) comparativi dell'assunzione di levotiroxina 15 e 30 minuti prima della colazione (dati aggiustati rispetto al basale)

Parametro, unità	LSM geometrica		<sup>a</sup> GMR, %	90% CI <sup>b</sup>		CV intra-individuale, %
	Trattamento A, 15 minuti	Trattamento B, 30 minuti		Inferiore, %	Superiore, %	
$AUC_{0-48}$ , h×ng/mL	1087.85	1209.44	89.95	85.85	94.24	11.19
$AUC_{0-72}$ , h×ng/mL	1551.95	1693.93	91.62	86.50	97.04	13.60
$C_{max}$ , ng/mL	42.29	49.97	84.64	79.98	89.58	13.64

<sup>a</sup>Media Geometrica dei Rapporti.

<sup>b</sup>Intervallo di confidenza al 90% per la Media Geometrica dei Rapporti.

Trattamento A: levotiroxina sodica in soluzione orale 4 mL x 150 mcg/mL, 15 minuti prima della colazione.

Trattamento B: levotiroxina sodica in soluzione orale 4 mL x 150 mcg/mL, 30 minuti prima della colazione.

LSM, media dei minimi quadrati (Least Squares Mean).

CV, coefficiente di variazione.

# Risultati 4/4



Sono stati **segnalati in totale 11 TEAE** (Treatment Emergent Adverse Events, **eventi avversi emergenti dal trattamento**) in **9 partecipanti su 36**.

Il gruppo Trattamento A ha fatto registrare un totale di 3 TEAE (1 caso di aumento della pressione sanguigna e 2 casi di cefalea) probabilmente correlati al trattamento.

Nel gruppo Trattamento B sono stati riportati 3 TEAE totali (1 caso di aumento della temperatura corporea, 1 caso di vomito e 1 caso di cefalea intermittente) che potrebbero essere correlati al trattamento.

**Non si sono verificati eventi avversi gravi** in nessuno dei due gruppi di trattamento.

Nel complesso, questi risultati suggeriscono che **l'assunzione di una singola dose di LT4 da 600 mcg, in soggetti sani, è sicura e ben tollerata.**

# Discussione e conclusioni 1/2



- ▶ La **LT4** è un farmaco che deve essere **assunto quotidianamente, per tutta la vita**. I tassi di mancata aderenza alla terapia riferiti dai medici oscillano dal 22% all'82%; di conseguenza, sono state **studiate molte strategie per migliorare la compliance**.
- ▶ L'indicazione di **assumere la LT4 a stomaco vuoto** deriva dal fatto che **il suo assorbimento è notevolmente influenzato dal cibo**. Tuttavia, come evidenziato in diversi studi, **un intervallo di tempo compreso tra 30 e 60 minuti tra l'assunzione del farmaco e il pasto può essere di difficile attuazione per i pazienti**, determinando il mancato rispetto della modalità di assunzione raccomandata.
- ▶ Il presente studio ha valutato se una **nuova formulazione liquida di LT4** possa essere **assunta 15 minuti** (anziché 30, ovvero il tempo di attesa minimo raccomandato) **prima del consumo di un pasto ipercalorico ricco di grassi**. È da notare che tale pasto potrebbe non rispecchiare le abitudini alimentari dei pazienti in trattamento con LT4 nella vita reale.
- ▶ Sebbene gli Autori abbiano preso in considerazione per la valutazione il miglioramento ragionevole della rigida routine mattutina del paziente, non sono state raccolte delle **preferenze sui tempi di assunzione**.
- ▶ Dal momento che è stato osservato che l'**assorbimento** a 15 minuti è sovrapponibile a quello a 30 minuti, si può supporre che l'**obiettivo terapeutico** possa essere **mantenuto più facilmente in quei pazienti che presentano difficoltà a rispettare l'intervallo di tempo raccomandato prima della colazione**.

# Discussione e conclusioni 2/2



- ▶ Si tratta del **primo studio di PK** che ha esaminato l'effetto della riduzione del distanziamento tra la terapia e il consumo di un pasto ipercalorico ricco di grassi sulla biodisponibilità e l'assorbimento della LT4, coinvolgendo un numero adeguato di soggetti e in condizioni altamente standardizzate.
- ▶ L'indagine condotta su volontari sani piuttosto che su pazienti ipotiroidei ha garantito l'assenza di condizioni mediche o farmaci concomitanti che potessero impattare in modo significativo sulla PK della LT4 e **confondere i risultati**. Inoltre, gli studi di PK eseguiti sui volontari sani rappresentano la metodologia consigliata per valutare l'effetto del cibo sull'assorbimento del farmaco.
- ▶ **Ulteriori ricerche sono necessarie per valutare la biodisponibilità complessiva della LT4 in momenti non presi in considerazione nello studio**, compreso quello di assunzione a un'ora dalla colazione o in concomitanza con la stessa. In analogia, l'efficacia clinica del preparato nelle condizioni proposte nello studio andrebbe studiata nella vita reale per adattare meglio i risultati della terapia ai pazienti ipotiroidei.

