

Deep In



**ENDOCRINOLOGIA**



# Proton Pump Inhibitors Do Not Affect the Bioavailability of a Novel Liquid Formulation of Levothyroxine

---

Gli inibitori di pompa protonica non influenzano la biodisponibilità di una nuova formulazione liquida di levotiroxina

---

## *Gli autori*

Corinne Seng Yue, Claudia Scarsi, Elisa Bettazzi, Giuseppe Mautone, Francesco S. Celi, Murray Ducharme

---

Publicato in *Endocr Pract.* 2024 Jun;30(6):513-20.

# Introduzione 1/2



L'ipotiroidismo è una patologia comune in tutto il mondo. **Negli Stati Uniti, il 4,6% dei soggetti di età pari o superiore a 12 anni è affetto da ipotiroidismo clinico o sub-clinico. In Europa, la prevalenza stimata nella popolazione generale è di circa il 3%.**

La levotiroxina (LT<sub>4</sub>) rappresenta la terapia di riferimento per il trattamento dell'ipotiroidismo, risultando uno dei farmaci più prescritti. Pertanto, è comune che pazienti affetti da ipotiroidismo presentino altre comorbidità che richiedono la somministrazione quotidiana di più terapie.

L'assunzione delle compresse di LT<sub>4</sub> richiede un attento monitoraggio in concomitanza con l'impiego di inibitori di pompa protonica (PPI) e in presenza di condizioni che comportano un aumento del pH gastrico. Infatti, l'innalzamento del pH gastrico correlato all'uso di PPI o a patologie gastriche – come gastrite cronica, atrofia gastrica e infezione da *Helicobacter pylori* – è associato a un aumento dei livelli dell'ormone tireostimolante (TSH) nei pazienti ipotiroidei che assumono compresse di LT<sub>4</sub>.

# Introduzione 2/2



Tale effetto sembra essere correlato alla **dissoluzione pH-dipendente delle compresse di LT<sub>4</sub> a livello dello stomaco**, evento che influenza il successivo processo di assorbimento intestinale di LT<sub>4</sub>.

**Diversamente, le formulazioni di LT<sub>4</sub> in capsule molli e in soluzione orale hanno dimostrato di essere meno influenzate dall'aumento del pH gastrico**, sia in termini di profilo farmacocinetico in volontari sani sia in termini di profilo ormonale e fabbisogno tiroxinico osservato nei pazienti ipotiroidei.

**Di conseguenza, la soluzione di LT<sub>4</sub>, che non richiede dissoluzione prima dell'assorbimento, potrebbe rappresentare una formulazione ideale per un paziente in terapia tiroxinica che necessita del trattamento concomitante con PPI.**

# Obiettivo dello studio



Il presente studio ha valutato il potenziale impatto di un PPI rappresentativo (omeprazolo) sull'entità dell'assorbimento della soluzione di LT<sub>4</sub> in soggetti sani, a digiuno.

In genere, l'omeprazolo viene assunto preferibilmente al mattino; tuttavia, nei pazienti con reflusso notturno, può essere assunto prima di cena. Pertanto, sono stati indagati gli effetti sulla terapia tiroxinica con LT<sub>4</sub> liquida sia della modalità di assunzione simultanea (LT<sub>4</sub> e omeprazolo al mattino) sia di quella alternata (LT<sub>4</sub> al mattino e omeprazolo alla sera).

L'assunzione contemporanea, infatti, consente di valutare l'effetto diretto dell'omeprazolo e degli eccipienti sulla farmacocinetica (PK) di LT<sub>4</sub>, mentre entrambe le modalità sono utili per comprendere il potenziale impatto sul pH gastrico.

# Metodi 1/4



Lo studio comparativo, randomizzato, in aperto, crossover a 3 vie sulla biodisponibilità della soluzione orale di LT<sup>4</sup> è stato condotto su 36 volontari sani di età compresa tra i 18 e i 50 anni.

Per la selezione dei volontari sono stati seguiti i seguenti **criteri di inclusione**:

- ▶ soggetti sani con test di funzionalità tiroidea entro i limiti di normalità;
- ▶ indice di massa corporea compreso tra 18,5 e 30,0 kg/m<sup>2</sup>;
- ▶ peso  $\geq 50,0$  kg per gli uomini e  $\geq 45$  kg per le donne;
- ▶ non fumatori/fumatori moderati (9 sigarette al giorno).

# Metodi 2/4



Riguardo ai **criteri di esclusione**, sono stati considerati non idonei all'arruolamento i soggetti che:

- ▶ presentavano una malattia significativa (in particolare, una patologia cardiaca o gastrointestinale) o qualsiasi anomalia clinicamente rilevante;
- ▶ soddisfacevano uno qualsiasi dei criteri di esclusione aggiuntivi, tra cui:
  - storia di insufficienza surrenalica;
  - problemi a carico dell'ipofisi;
  - tireotossicosi attiva non trattata di qualsiasi eziologia.

Ai volontari arruolati, inoltre, sono state fornite le seguenti **restrizioni**:

- ▶ divieto di consumare alimenti o bevande noti per influenzare l'assorbimento di LT4 e la PK dei farmaci in generale;
- ▶ astensione dal fumo nelle 2 ore precedenti e fino a 4 ore dopo l'assunzione;
- ▶ astensione da farmaci (da prescrizione o da banco) o da integratori potenzialmente interferenti con la valutazione della PK di LT4.

# Metodi 3/4

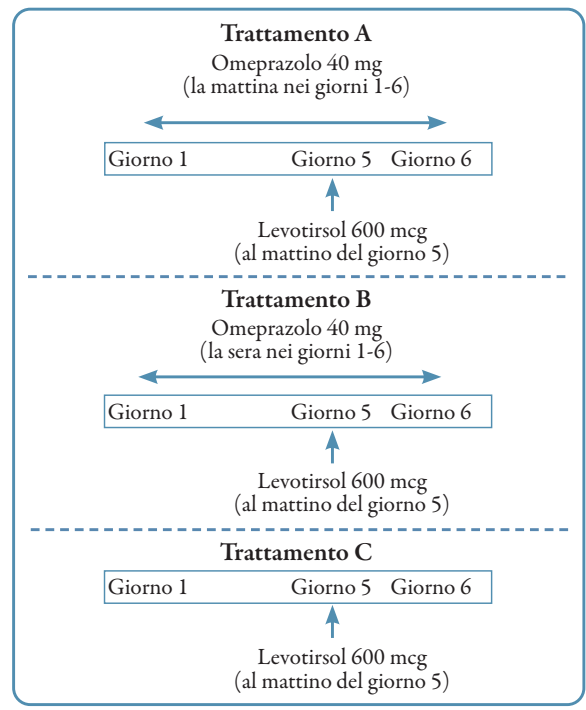


La soluzione orale di LT4 IBSA in flaconcini monodose\* è stata assunta come dose singola da 600 mcg in associazione (trattamenti A e B) e in assenza (trattamento C) di un PPI concomitante (omeprazolo) (Figura 1). Il periodo di washout tra ciascun trattamento è stato di almeno 35 giorni.

Figura 1. Disegno dello studio

- ▶ Studio monocentrico, di biodisponibilità comparativa, in aperto, randomizzato, a dose singola, a 3 periodi, crossover
- ▶ 36 volontari sani di età 18-50 anni
- ▶ Non fumatori/fumatori moderati

→ Randomizzazione →



\* Brand internazionali: Levotirsol, Tirosint-SOL, Tirosintol, Tirosint Solution, Syntroxine Sol, Syntotirex, Tirozol, Solsint e Tsoludose.



# Metodi 4/4



Per ciascun periodo di trattamento, **una dose singola da 600 mcg di soluzione LT4** (Levotirsol, 4 fiale monodose da 150 mcg/ml) veniva assunta **il giorno 5 dopo un digiuno supervisionato di 10 ore e protrato per 4 ore dopo la dose.**

**I trattamenti A e B** prevedevano l'assunzione di **una capsula a rilascio ritardato di omeprazolo da 40 mg** (Sandoz Inc.) nei giorni da 1 a 6.

L'assunzione di omeprazolo era contemporanea a quella di Levotirsol il giorno 5 del trattamento A o a distanza di circa 12 ore del giorno 5 del trattamento B (**Figura 1**).

Nei giorni da 1 a 4 e 6, è stato servito un pasto calorico normale 30 minuti dopo la dose di omeprazolo.

# Risultati 1/9



Sono stati inclusi nello studio un totale di 36 volontari sani, le cui caratteristiche demografiche sono illustrate nella **Tabella 1**.

Caratteristiche	Dati statistici	Totale (n = 36)
Età	Media $\pm$ DS	39 $\pm$ 6
	Mediana (intervallo)	40 (26-49)
Sesso	Femmina	14 (38,9%)
	Maschio	22 (61,1%)
Razza	Nera/Africana Americana	1 (2,8%)
	Bianca	35 (97,2%)
Etnia	Non ispanica o latina	33 (91,7%)
	Ispanica o latina	3 (8,3%)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Media $\pm$ DS	25,05 $\pm$ 2,66
	Mediana (intervallo)	25,56 (19,53-29,56)
Altezza (cm)	Media $\pm$ DS	169,9 $\pm$ 7,3
	Mediana (intervallo)	170,0 (158,5-185,0)
Peso (kg)	Media $\pm$ DS	72,7 $\pm$ 11,5
	Mediana (intervallo)	70,4 (52,2-97,9)
TSH (mUI/L)	Media $\pm$ DS	1,75 $\pm$ 0,739
	Mediana (intervallo) (intervallo di riferimento)	1,83 (0,42-3,97) [0,27-4,2]
fT4 (pmol/L)	Media $\pm$ DS	14,3 $\pm$ 1,45
	Mediana (intervallo) (intervallo di riferimento)	13,8 (12,2-17,7) [12-22]
T3 totale (nmol/L)	Media $\pm$ DS	1,67 $\pm$ 0,259
	Mediana (intervallo) (intervallo di riferimento)	1,68 (1,20-2,27) [1,17-2,79]

**Tabella 1.** Riepilogo dei dati demografici e delle misurazioni dei soggetti arruolati nello studio

*BMI: indice di massa corporea; n: numero di osservazioni; DS: deviazione standard; T3: triiodotironina; T4: tiroxina; TSH: ormone tireostimolante.*

# Risultati 2/9



Dei 36 partecipanti, **30 hanno ricevuto tutti e 3 i trattamenti e hanno completato lo studio.**

4 soggetti si sono ritirati volontariamente, 1 ha interrotto lo studio perché positivo al test COVID-19 e 1 non ha ricevuto la dose nel periodo 3 per mancanza dei risultati di laboratorio sulla T3 che ne confermassero l'idoneità allo studio (**Figura 2**).

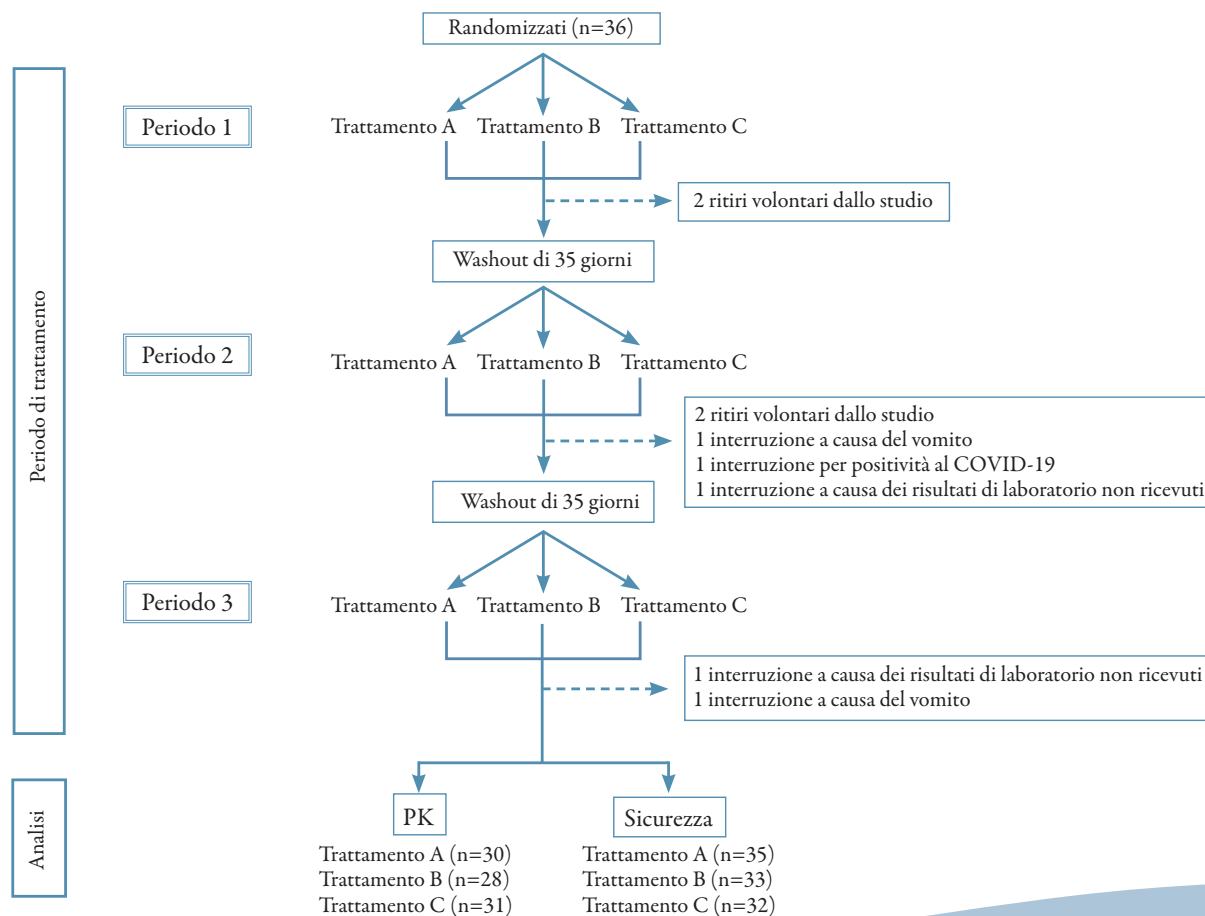
Inoltre, 2 soggetti non hanno completato il periodo 2 (1 a causa del vomito, 1 per mancanza dei risultati di laboratorio sulla T3) e 1 soggetto non ha completato il periodo 3 a causa del vomito (**Figura 2**).

Ai fini dell'**analisi farmacocinetica (PK)** sono stati **considerati i soggetti che avevano completato almeno 2 periodi di studio** (compreso il trattamento C) e con un **profilo farmacocinetico adeguatamente caratterizzato** (**Figura 2**).

# Risultati 3/9



Figura 2. Flow-chart dello studio



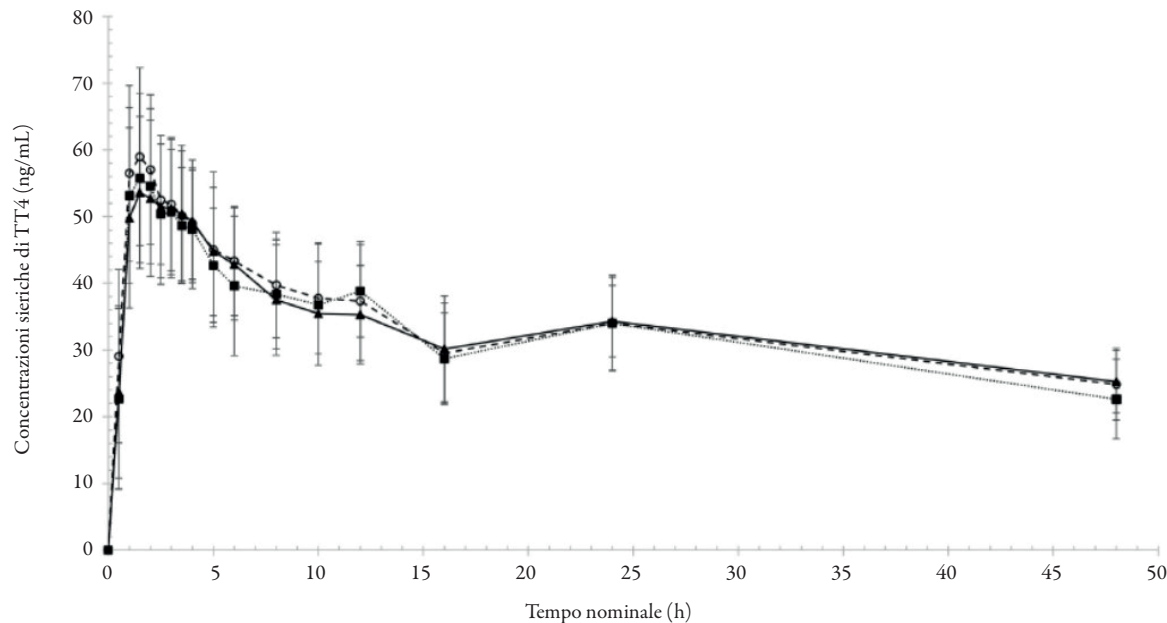
*n: numero di soggetti; PK: farmacocinetica.*

# Risultati 4/9



I profili temporali medi delle concentrazioni plasmatiche di TT4 corrette al basale sono risultati simili tra i trattamenti (**Figura 3**).

**Figura 3.** Concentrazioni medie ( $\pm$ DS) di TT4 (corrette al basale) su scala lineare



▲ Trattamento A: 4 x 150 mcg/mL di LT4 la mattina del giorno 5 e 1 x 40 mg di omeprazolo la mattina dei giorni da 1 a 6.

○ Trattamento B: 4 x 150 mcg/mL di LT4 la mattina del giorno 5 e 1 x 40 mg di omeprazolo la sera dei giorni da 1 a 6.

■ Trattamento C: 4 x 150 mcg/mL di LT4 la mattina del giorno 5.

DS: deviazione standard; LT4: levotiroxina; TT4: tiroxina totale.

# Risultati 5/9



I parametri PK sono riassunti per ciascun trattamento nella **Tabella 2**.

**Tabella 2.** Riepilogo statistico descrittivo dei parametri farmacocinetici della tiroxina totale (valori corretti al basale)

Parametri (unità)	Trattamento								
	A n=30			B n=28			C n=31		
	Media	DS	CV (%)	Media	DS	CV (%)	Media	DS	CV (%)
AUC <sub>0-48</sub> (h*ng/mL)	1.598,70	271,67	16,99	1.561,87	308,05	19,72	1.612,69	313,6	19,45
C <sub>max</sub> (ng/mL)	57,49	10,80	18,78	58,66	12,35	21,05	62,26	12,13	19,49
Parametri (unità)	Mediana	Min	Max	Mediana	Min	Max	Mediana	Min	Max
t <sub>max</sub> (h)	1,495	0,986	4,002	1,486	0,986	4,017	1,492	0,986	6,013

Trattamento A: 4 x 150 mcg/mL di LT4 la mattina del giorno 5 e 1 x 40 mg di omeprazolo la mattina dal giorno 1 al giorno 6.

Trattamento B: 4 x 150 mcg/mL di LT4 la mattina del giorno 5 e 1 x 40 mg di omeprazolo la sera dal giorno 1 al giorno 6.

Trattamento C (riferimento): 4 x 150 mcg/mL di LT4 la mattina del giorno 5.

*AUC<sub>0-48</sub>*: area sotto la curva concentrazione-tempo; *C<sub>max</sub>*: massima concentrazione plasmatica; *CV*: coefficiente di variazione; *DS*: deviazione standard; *LT4*: levotiroxina; *Media*: media aritmetica; *n*: numero di osservazioni.

# Risultati 6/9



I risultati delle analisi statistiche sono illustrati nella **Tabella 3**.

**Tabella 3.** Riepilogo dei rapporti, intervalli di confidenza al 90%, coefficiente di variazione intraindividuale (%), coefficiente di variazione interindividuale (%) della tiroxina totale (corretto al basale)

Trattamento A/Trattamento C (n=30)						
Parametri (unità)	LSM geometrico (CV intersoggetto%)		Rapporto <sup>a</sup> (%)	90% IC geometrico (%) <sup>b</sup>		CV intrasoggettivo (%)
	Trattamento A	Trattamento C		Inferiore	Superiore	
AUC <sub>0-48</sub> (h*ng/mL)	1.601,44 (16,99)	1.617,89 (19,45)	98,98	94,13	104,08	11,20
C <sub>max</sub> (ng/mL)	57,23 (18,78)	62,42 (19,49)	91,68	86,60	97,05	12,72
Trattamento B/Trattamento C (n=28)						
Parametri (unità)	LSM geometrico (CV intersoggetto%)		Rapporto <sup>a</sup> (%)	90% IC geometrico (%) <sup>b</sup>		CV intrasoggettivo (%)
	Trattamento B	Trattamento C		Inferiore	Superiore	
AUC <sub>0-48</sub> (h*ng/mL)	1.544,23 (19,72)	1.560,71 (19,45)	98,94	94,99	103,07	8,78
C <sub>max</sub> (ng/mL)	57,94 (21,05)	61,05 (19,49)	94,90	89,86	100,22	11,76

Trattamento A: 4 x 150 mcg/mL di LT4 al mattino del giorno 5 e 1 x 40 mg di omeprazolo al mattino dal giorno 1 al giorno 6.

Trattamento B: 4 x 150 mcg/mL di LT4 la mattina del giorno 5 e 1 x 40 mg di omeprazolo la sera dal giorno 1 al giorno 6.

Trattamento C (riferimento): 4 x 150 mcg/mL di LT4 mattina del giorno 5.

<sup>a</sup>Calcolato utilizzando le medie dei minimi quadrati secondo la formula:  $e^{\text{Differenza}} \times 100$ .

<sup>b</sup>Intervallo di confidenza geometrica al 90% utilizzando dati trasformati in ln.

AUC<sub>0-48</sub>: area sotto la curva concentrazione-tempo; C<sub>max</sub>: massima concentrazione plasmatica; CV: coefficiente di variazione;

LSM: media dei minimi quadrati; LT4: levotiroxina.

# Risultati 7/9



Per tutti i confronti, **gli IC al 90% sia dei rapporti  $AUC_{0-48}$  aggiustati al basale sia dei rapporti  $C_{max}$  rientravano nei criteri di accettazione predefiniti per la bioequivalenza.**

**Il  $t_{max}$  mediano era simile tra i trattamenti.**

**Questi risultati mostrano che l'esposizione a  $LT^4$  è essenzialmente identica se la soluzione  $LT^4$  veniva assunta da sola o in concomitanza (contemporaneamente o sfalsata) con un PPI.**



# Risultati 8/9



Riguardo alla sicurezza, sono stati riportati eventi avversi per tutti i soggetti che hanno ricevuto almeno una dose di un farmaco in studio (LT4 od omeprazolo) (**Tabella 4**).

In totale, sono stati segnalati **42 eventi avversi relati al trattamento (Treatment-Emergent Adverse Events, TEAE)** da **17 partecipanti su 36 (Tabella 4)**. Non sono stati segnalati eventi avversi gravi o decessi.

I TEAE riportati in più di 1 soggetto sono stati **mal di testa** (16 TEAE in 10 soggetti in totale), seguito da **nausea** (3 TEAE in 3 soggetti) e **vomito** (2 TEAE in 2 soggetti).

# Risultati 9/9



**Tabella 4.** Riepilogo degli eventi avversi

	Trattamento A	Trattamento B	Trattamento C	Complessivamente
Numero di soggetti trattati (n)	35	33	32	36
Numero di soggetti con almeno 1 TEAE n (%)	7 (20,0%)	13 (39,4%)	5 (15,6%)	17 (47,2%)
Numero di TEAE	9	25	8	42
TEAE possibilmente correlati (LT4)	3	13	6	22
TEAE possibilmente correlati (omeprazolo)	1	7	0	8
Soggetti interrotti a causa di TEAE	0	1	0	1

Trattamento A: 4 x 150 mcg/mL di LT4 la mattina del giorno 5 e 1 x 40 mg di omeprazolo la mattina dal giorno 1 al giorno 6.

Trattamento B: 4 x 150 mcg/mL di LT4 la mattina del giorno 5 e 1 x 40 mg di omeprazolo la sera dal giorno 1 al giorno 6.

Trattamento C (riferimento): 4 x 150 mcg/mL di LT4 la mattina del giorno 5.

*LT4: levotiroxina; TEAE: evento avverso emergente dal trattamento.*

# Discussione e conclusioni



- ▶ I risultati del presente studio sulla biodisponibilità comparativa della soluzione orale di LT<sub>4</sub> hanno indicato che **l'assorbimento di Levotirsol non è influenzato da un PPI rappresentativo assunto simultaneamente o a distanza di circa 12 ore rispetto alla soluzione LT<sub>4</sub>.**
- ▶ Per i pazienti ipotiroidei in terapia con PPI, **il ricorso alla soluzione LT<sub>4</sub> può ridurre le variazioni dei livelli di TSH correlate all'impiego intermittente del farmaco riduttore di acidità** e, di conseguenza, la necessità di un monitoraggio supplementare del TSH e di aggiustamenti posologici.

