

INFORMAZIONI SULLA PRESCRIZIONE

(riassunto del foglietto illustrativo a cura di Farmacia Internazionale- per l'uso interno della Farmacia)

TIROIDE

Tiroide essiccata

Compresse da 30, 60, 125 mg

Terapia dell'ipotiroidismo



8250 Décarie Boulevard, suite 110
Montreal, QC
Canada, H4P 2P5

Data di preparazione: 17 maggio 2000

Data di revisione: 30 settembre 2015

(riassunto del foglietto illustrativo a cura di Farmacia Internazionale- per l'uso interno della Farmacia)

TIROIDE

Tiroide essiccata

Comprese da 30, 60 e 125 mg

CLASSIFICAZIONE TERAPEUTICA

Terapia dell'ipotiroidismo

AZIONI E FARMACOLOGIA CLINICA

Il principale effetto farmacologico degli ormoni tiroidei esogeni è quello di aumentare il tasso metabolico dei tessuti corporei.

La ghiandola tiroidea normale contiene circa 200 µg di levotiroxina (T4)/g di ghiandola e 15 µg di triiodotironina (T3)/g. Il rapporto tra questi due ormoni in circolo non rappresenta il rapporto nella ghiandola tiroidea, poiché circa l'80% della triiodotironina periferica proviene dalla monodeiodinazione dell'anello esterno della levotiroxina. La monodeiodinazione periferica della levotiroxina in posizione 5 (anello interno) determina anche la formazione di triiodotironina inversa (rT3), che è calorigenicamente inattiva. Questi fatti sembrerebbero sostenere la levotiroxina come trattamento di scelta per il paziente ipotiroidico e mitigare la somministrazione di combinazioni ormonali che, mentre normalizzano i livelli di tiroxina, possono produrre livelli di triiodotironina nell'intervallo tireotossico.

Il livello di triiodotironina (T3) è basso nel feto e nel neonato, in età avanzata, nella deprivazione calorica cronica, nell'cirrosi epatica, nell'insufficienza renale, nello stress chirurgico e nelle malattie croniche che rappresentano quella che è stata chiamata la "sindrome da bassa triiodotironina".

Farmacocinetica: studi sugli animali hanno dimostrato che la T4 viene assorbita solo parzialmente nel tratto gastrointestinale. Il grado di assorbimento dipende dal veicolo utilizzato per la somministrazione e dalle caratteristiche del contenuto intestinale, dalle fibre intestinali, comprese le proteine plasmatiche, i fattori alimentari solubili, che legano tutti la tiroide e la rendono quindi non disponibile per la diffusione. Solo il 41% viene assorbito quando somministrato in una capsula di gelatina rispetto al 74% di assorbimento quando somministrato con un trasportatore di albumina.

A seconda di altri fattori, l'assorbimento varia dal 48 al 79% della dose somministrata.

Il digiuno aumenta l'assorbimento. Le sindromi da malassorbimento, come i fattori dietetici (formula di soia per bambini, uso concomitante di resina a scambio anionico come la colestiramina), causano un'eccessiva perdita fecale. Il T₃ viene assorbito quasi totalmente (95% in 4 ore). Gli ormoni contenuti nei preparati naturali vengono assorbiti in modo simile agli ormoni sintetici.

Più del 99% degli ormoni circolanti sono legati alle proteine sieriche tra cui la globulina legante la tiroide (TBG), la prealbumina legante la tiroide (TBPA) e l'albumina (TBA), le cui capacità e affinità variano per gli ormoni. La maggiore affinità della levotiroxina (T₄) sia per TBG che per TBPA rispetto alla triiodotironina (T₃) spiega in parte i livelli sierici più elevati e l'emivita più lunga del primo ormone. Entrambi gli ormoni legati alle proteine esistono in equilibrio inverso con piccole quantità di ormone libero, quest'ultimo responsabile dell'attività metabolica.

La deiodinazione della levotiroxina (T₄) avviene in numerosi siti, tra cui fegato, reni e altri tessuti. L'ormone coniugato, sotto forma di glucuronide o solfato, si trova nell'intestino dove può completare la circolazione enteroepatica. L'85% della levotiroxina (T₄) metabolizzata quotidianamente è deiodinata.

INDICAZIONI E USO CLINICO

Terapia sostitutiva specifica per la funzionalità tiroidea ridotta o assente.

CONTROINDICAZIONI

I preparati a base di ormoni tiroidei sono generalmente controindicati nei pazienti con insufficienza corticosurrenale diagnosticata, ma non ancora corretta, con tireotossicosi non trattate o apparente ipersensibilità a uno qualsiasi dei costituenti attivi o estranei. Tuttavia, non esistono prove ben documentate in letteratura di vere e proprie reazioni allergiche o idiosincratice all'ormone tiroideo.

AVVERTENZE

I farmaci con attività ormonale tiroidea, da soli o insieme ad altri agenti terapeutici, sono stati utilizzati per il trattamento dell'obesità. Nei pazienti eutiroidei, le dosi comprese nell'intervallo del fabbisogno ormonale giornaliero sono inefficaci per la riduzione del peso. Dosi maggiori possono produrre manifestazioni di tossicità gravi o addirittura pericolose per la vita, in particolare se somministrate in associazione con amine simpaticomimetiche come quelle utilizzate per i loro effetti anoressici.

L'uso degli ormoni tiroidei nella terapia dell'obesità, da solo o in combinazione con altri farmaci, non è giustificato e si è dimostrato inefficace. Né il loro utilizzo è giustificato per il trattamento dell'infertilità maschile o femminile a meno che questa condizione non sia accompagnata da ipotiroidismo.

PRECAUZIONI

Generale: gli ormoni tiroidei dovrebbero essere usati con grande cautela in una serie di circostanze in cui si sospetta l'integrità del sistema cardiovascolare, in particolare delle arterie coronarie.

Questi includono pazienti con angina pectoris, ipertensione, altre patologie cardiache e anziani, nei quali esiste una maggiore probabilità di malattia cardiaca occulta. In questi pazienti, la terapia deve essere iniziata con dosi basse, cioè da 25 a 50 µg di levotiroxina (T4) o il equivalente isocalorico (da 16 a 32 mg o da 0,25 a 0,5 g di tiroide essiccata). Quando in tali pazienti lo stato eutiroideo può essere raggiunto solo a scapito di un aggravamento della malattia cardiovascolare, il dosaggio dell'ormone tiroideo deve essere ridotto. La terapia con ormoni tiroidei nei pazienti con concomitante diabete mellito o insipido o con insufficienza corticosurrenalica aggrava l'intensità dei sintomi.

Sono necessari adeguamenti delle varie misure terapeutiche dirette a queste malattie endocrine concomitanti. La terapia del coma mixedematoso richiede la somministrazione simultanea di glucocorticoidi (vedere Dosaggio).

L'ipotiroidismo diminuisce l'ipertiroidismo e aumenta la sensibilità agli anticoagulanti orali.

Il tempo di protrombina deve essere attentamente monitorato nei pazienti trattati con anticoagulanti orali tiroidei e il dosaggio di questi ultimi deve essere aggiustato sulla base della frequente determinazione del tempo di protrombina. Nei neonati e nei eccessivi preparati a base di ormoni tiroidei possono produrre craniosinostosi.

INFORMAZIONI PER IL PAZIENTE

I pazienti che assumono preparati a base di ormoni tiroidei e i genitori dei bambini in terapia per l'ipotiroidismo devono essere informati che:

1. La terapia sostitutiva deve essere assunta essenzialmente a vita, esclusi i casi di ipotiroidismo transitorio, solitamente associata a tiroidite, e in quei pazienti che ricevono una sperimentazione terapeutica con il farmaco.
2. Dovrebbero segnalare immediatamente durante il corso della terapia qualsiasi segno o sintomo di ipertiroidismo, ad esempio dolore al collo, aumento della frequenza cardiaca, palpitazioni, sudorazione eccessiva, intolleranza al calore, nervosismo o qualsiasi altro evento insolito.
3. In caso di diabete mellito concomitante, può essere necessario un aggiustamento della dose giornaliera del farmaco antidiabetico man mano che si ottiene la terapia sostitutiva con l'ormone tiroideo. Se si interrompe la terapia per la tiroide, può essere necessario un aggiustamento verso il basso del dosaggio dell'insulina o dell'agente ipoglicemizzante orale per evitare l'ipoglicemia. In tali pazienti è obbligatorio un attento monitoraggio dei livelli di glucosio in ogni momento.
4. In caso di terapia anticoagulante orale concomitante, il tempo di protrombina deve essere misurato frequentemente per determinare se il dosaggio degli anticoagulanti orali deve essere aggiustato.

5. Nei primissimi mesi di terapia tiroidea i bambini possono riscontrare una perdita parziale dei capelli, ma di solito si tratta di un fenomeno transitorio e il recupero successivo è solitamente la regola.

Esami di laboratorio il trattamento dei pazienti con ipotiroidismo richiede la valutazione periodica dello stato della tiroide mediante adeguati esami di laboratorio oltre alla valutazione clinica completa. Il test di soppressione del TSH può essere utilizzato per testare l'efficacia di qualsiasi preparato tiroideo, tenendo presente la relativa insensibilità dell'ipofisi infantile all'effetto di feedback negativo degli ormoni tiroidei. I livelli sierici di T4 possono essere utilizzati per testare l'efficacia di tutti i farmaci per la tiroide eccetto T3.

Quando il T4 sierico totale è basso ma il TSH è normale, è giustificato un test specifico per valutare i livelli di T4 non legato (libero). Le misurazioni specifiche di T4 e T3 mediante legame proteico competitivo o test radioimmunologici non sono influenzate dai livelli ematici di iodio organico e inorganico e hanno sostanzialmente sostituito i test più vecchi di misurazione degli ormoni tiroidei, ovvero PBI, BEB T4 per colonna.

Interazioni farmacologiche: Anticoagulanti orali: gli ormoni tiroidei sembrano aumentare il catabolismo dei fattori della coagulazione dipendenti dalla vitamina K. Se vengono somministrati anche anticoagulanti orali, gli aumenti compensatori della sintesi dei fattori della coagulazione vengono compromessi. I pazienti stabilizzati con anticoagulanti orali che necessitano di terapia sostitutiva tiroidea devono essere monitorati molto attentamente quando si inizia la terapia tiroidea. Se un paziente è veramente ipotiroidico, è probabile che sarà necessaria una riduzione del dosaggio anticoagulante. Non sembrano essere necessarie particolari precauzioni quando la terapia anticoagulante orale viene iniziata in un paziente già stabilizzato con terapia sostitutiva tiroidea in mantenimento.

Insulina o ipoglicemizzanti orali: l'inizio della terapia sostitutiva tiroidea può causare aumenti del fabbisogno di insulina o di ipoglicemizzanti orali. Gli effetti osservati sono poco conosciuti e dipendono da una varietà di fattori come il dosaggio, il tipo di preparati tiroidei e lo stato endocrino del paziente. I pazienti che ricevono insulina o ipoglicemizzanti orali devono essere attentamente monitorati durante l'inizio della terapia sostitutiva tiroidea.

Colestiramina: la colestiramina lega sia T4 che T3 nell'intestino, compromettendone così l'assorbimento di questi ormoni tiroidei. Studi in vitro indicano che il legame non viene rilasciato facilmente dalla colestiramina. Pertanto, dovrebbero trascorrere dalle 4 alle 5 ore tra la somministrazione di colestiramina o resine simili, come il colestipolo, e gli ormoni tiroidei.

Estrogeni, contraccettivi orali: gli estrogeni tendono ad aumentare la globulina legante la tiroxina (TBG) nel siero. In un paziente con una ghiandola tiroidea non funzionante che sta ricevendo una terapia sostitutiva della tiroide, la levotiroxina libera può essere ridotta quando si iniziano gli estrogeni, aumentando così il fabbisogno della tiroide. Tuttavia, se la ghiandola tiroidea del paziente ha una funzione sufficiente, la diminuzione della tiroxina libera si tradurrà in un aumento compensatorio della produzione di tiroxina da parte della tiroide. Pertanto, i pazienti senza ghiandola tiroidea funzionante che sono in terapia sostitutiva della tiroide potrebbero dover aumentare la dose di tiroide se vengono somministrati estrogeni o contraccettivi orali contenenti estrogeni.

Interazioni farmaco/test di laboratorio: è noto che i seguenti farmaci o gruppi interferiscono con i test di laboratorio eseguiti in pazienti in terapia con ormone tiroideo: androgeni, corticosteroidi, estrogeni, contraccettivi orali contenenti estrogeni, preparati contenenti iodio e numerosi preparati contenenti salicilati.

Le variazioni nella concentrazione di TBG dovrebbero essere prese in considerazione nell'interpretazione dei valori di T4 e T3. In questi casi, è necessario misurare l'ormone non legato (libero). In gravidanza, gli estrogeni e i contraccettivi orali contenenti estrogeni aumentano le concentrazioni di TBG. La TBG può anche aumentare durante l'epatite infettiva. Diminuzioni delle concentrazioni di TBG si osservano nella nefrosi, nell'acromegalia e dopo terapia con androgeni o corticosteroidi. Sono state descritte iperglobulinemia legante l'ipotiroidina o iperglobulinemia familiare. L'incidenza del deficit di TBG è di circa 1 su 9 000. Il legame della tiroxina da parte del TBPA è inibito dai salicilati.

Lo iodio medicinale o alimentare interferisce con tutti i test in vivo sull'assorbimento del radioiodio, producendo bassi assorbimenti che potrebbero non riflettere una reale diminuzione della sintesi ormonale.

La persistenza di evidenze cliniche e di laboratorio di ipotiroidismo nonostante un'adeguata sostituzione della dose indica scarsa compliance del paziente, scarso assorbimento, eccessiva perdita fecale o inattività del preparato. La resistenza intracellulare all'ormone tiroideo è piuttosto rara.

Cancerogenesi, mutagenesi e compromissione della fertilità: non sono stati condotti studi di conferma lungo termine sugli animali per valutare il potenziale cancerogeno, la mutagenicità o la compromissione della fertilità sia nei maschi che nelle femmine. Un'associazione apparentemente evidente tra terapia tiroidea prolungata e cancro al seno non è stata confermata e i pazienti in terapia con tiroide per indicazioni accertate non devono interrompere la terapia.

Gravidanza: gli ormoni tiroidei non attraversano facilmente la barriera placentare. L'esperienza clinica fino ad oggi non indica alcun effetto avverso sui feti quando gli ormoni tiroidei vengono somministrati alle donne in gravidanza. Sulla base delle conoscenze attuali, la terapia sostitutiva tiroidea nelle donne ipotiroidiche dovrebbe essere continuata durante la gravidanza. Tuttavia, il medico deve essere consapevole che la gravidanza aumenta le concentrazioni di TBG (vedere Interazioni farmaco/test di laboratorio).

Allattamento: quantità minime di ormoni tiroidei vengono escrete nel latte materno. La tiroide non è associata a reazioni avverse gravi e non ha un potenziale tumorigenico noto. Tuttavia, è necessario prestare cautela quando la tiroide viene somministrata a una madre che allatta.

Bambini: le madri incinte forniscono poco o nessun ormone tiroideo al feto. L'incidenza dell'ipotiroidismo congenito è relativamente alta (1:4.000) e il feto ipotiroidico non trarrebbe alcun beneficio dalle piccole quantità di ormone che attraversano la barriera placentare. Le determinazioni di routine del siero (T4) e/o dell'FSH sono fortemente consigliate nei neonati in considerazione degli effetti deleteri del deficit tiroideo sulla crescita e sullo sviluppo.

Il trattamento deve essere iniziato immediatamente dopo la diagnosi e mantenuto per tutta la vita, a meno che non si sospetti un ipotiroidismo transitorio. In questo caso, la terapia può essere interrotta 2-8 settimane dopo i 3 anni di età per rivalutare la condizione. La sospensione della terapia è giustificata nei pazienti che hanno mantenuto un TSH normale durante quelle 2-8 settimane.

REAZIONI AVVERSE

Fatta eccezione per rari casi di intolleranza, probabilmente dovuti allo sviluppo di ipersensibilità alle proteine animali nell'intera tiroide, gli effetti avversi sono generalmente poco frequenti a dosi fisiologiche.

Neurologici: nervosismo, tremori, mal di testa, insonnia.

Cardiovascolare: palpitazione, tachicardia, aritmie cardiache, angina pectoris.

Gastrointestinali: diarrea, crampi addominali.

Varie: sudorazione, intolleranza al caldo, febbre, perdita di peso.

SINTOMI E TRATTAMENTO DE SOVRADOSAGGIO

Segni e sintomi di eccessive di ormoni tiroidei determinano uno stato ipermetabolico somigliante in tutto e per tutto allo stato di origine endogena. La condizione può essere autoindotta.

Se compaiono segni e sintomi di sovradosaggio il dosaggio deve essere ridotto o la terapia deve essere temporaneamente interrotta. Il trattamento può essere ripreso ad un dosaggio inferiore a quello degli individui normali, la normale funzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide viene ripristinata in 6-8 settimane dopo la soppressione della tiroide.

Il trattamento del sovradosaggio acuto massivo di ormoni tiroidei è mirato a ridurre l'assorbimento gastrointestinale dei farmaci e a contrastare gli effetti centrali e periferici, principalmente quelli di un' aumentata attività simpatica. Il vomito può essere indotto inizialmente se è possibile ragionevolmente prevenire un ulteriore assorbimento gastrointestinale salvo controindicazioni come coma, convulsioni o perdita del riflesso del vomito. Il trattamento è sintomatico e di supporto. È possibile somministrare ossigeno e mantenere la ventilazione. I glicosidi cardiaci possono essere indicati se si sviluppa insufficienza cardiaca congestizia. Se necessario, devono essere istituite misure per controllare la febbre, l'ipoglicemia e la perdita di liquidi.

Gli agenti antiadrenergici in particolare il propranololo, sono stati utilizzati vantaggiosamente nel trattamento dell'aumentata attività simpatica. Il propranololo può essere somministrato ev alla dose di 1-3 mg per periodo di 10 minuti per via orale inizialmente da 80 a 60 mg/die, soprattutto quando non esistono controindicazioni per il suo utilizzo. Altre misure aggiuntive comprendono la somministrazione di colestiramina per interferire con l'assorbimento della tiroxina e/ola somministrazione di glucocorticoidi per inibire parzialmente la conversione di T4 in T3.

DOSAGGIO E SOMMINISTRAZIONE

Il dosaggio degli ormoni tiroidei dipende dall'indicazione e deve in ogni caso essere individualizzato in base alla risposta del paziente e ai risultati di laboratorio. Ci sono ampie variazioni nelle risposte individuali. Gli effetti della tiroide giornaliera raggiungono il massimo terapeutico solitamente tra 4-6 settimane.

La dose iniziale per il mixedema è solitamente compresa tra 30 e 80 mg al giorno; altri stati ipotiroideici da 60 a 300 mg al giorno. La dose di mantenimento abituale è compresa tra 30 e 125 mg al giorno.

Nota: la tiroide essiccata 60 mg è generalmente considerata equivalente a 60 µg di globulina, levotiroxina sodica (T4) 0,1 mg o liotironina sodica (T3) 25 µg.

Dosaggio pediatrico: il dosaggio pediatrico deve seguire le raccomandazioni riassunte nella Tabella I. Nei neonati con ipotiroidismo congenito, la terapia con dosi complete deve essere istituita non appena è stata fatta la diagnosi.

Tabella I Tiroide

Dosaggio pediatrico raccomandato per l'ipotiroidismo congenito

Età	Tetra-iodotironina (T4, levotiroxina sodica)	
	Dose al giorno	Dose giornaliera/kg di corpo Peso
0-6 mesi	25-50 µg	8-10 µg
6-12 mesi	50-75 µg	6-8 µg
1-5 anni	75-100 µg	5-6 µg
6-12 anni	100-150 µg	4-5 µg
oltre 12 anni	oltre 150 µg	2-3 µg

Istruzioni per l'uso: la Tabella II elenca gli equivalenti approssimativi di altri preparati tiroidei, quando si cambia il farmaco dalla tiroide essiccata, T4 (levotiroxina sodica) o T3 (liotironina sodica).

Tabella II - TiroideTabella di conversione

Dose di tireoglobulina (grano)	Equivalenti mg	Dose di tiroide essiccata (cereal)	Dose di T4 (levo tiroxina) mg	Dose di T3 (liotironina) µg
0,5	32	0,5	0,05	12,5
	65		0,1	25
1	130	1	0,2	50
2	200	2	0,3	75
3,4	260	3,4	0,4	100
5	325	5	0,5	125

DISPONIBILITÀ DI FORME DI DOSAGGIO

Ciascuna compressa è di colore da biancoastro ad ambrato chiaro, con impresso "ECI 30", "ECI60" o "ECI125" su un lato. Contiene 30 mg, 60 mg o 125 mg di tiroide essiccata derivata da ghiandola tiroidee suine contenente lattosio. Ingredienti non medicinali: amido di mais, stearato di magnesio, zucchero talco.

Energia: 1,2 kJ (0,28 kcal)/compressa da 30 mg; 1,1 kJ (0,26 kcal)/compressa da 60 mg; 2 kJ (0,52 kcal)/compressa da 125 mg. Senza glutine, parabeni, solfiti e tartrazina. Flacone da 100 o 500 compresse.

Conservare a temperatura ambiente controllata compresa tra 15 e 30°C.