

## VI.2. Elementy do sprawozdania publicznego

### VI.2.1. Podsumowanie danych o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego Letrox 125 mikrogramów.

#### Omówienie rozpowszechnienia choroby.

- Substytucja hormonów tarczycy w niedoczynności tarczycy, niezależnie od etiologii  
Badania przeprowadzone w USA, Japonii i Europie Północnej wykazały, że częstość występowania pierwotnej niedoczynności tarczycy w populacji wynosi od 0,06% do 1,20% wśród kobiet i od 0,13% do 0,40% wśród mężczyzn. W obszarach o niskiej podaży jodu częstość występowania wzrasta od 1% do 2%, a u kobiet (zwłaszcza w podeszłym wieku) choroba ta występuje 10 razy częściej niż u mężczyzn.  
Wrodzona niedoczynność tarczycy dotyczy jednego noworodka na 3500–4000 urodzeń i jest najłatwiej uleczalną przyczyną opóźnienia rozwoju umysłowego, wykazującą odwrotną zależność pomiędzy wiekiem w momencie diagnozy a ilorazem inteligencji w późniejszym życiu. W obszarach o niskiej podaży jodu 85% przypadków ma związek ze sporadycznymi defektami rozwoju gruczołu tarczowego (dysgeneza tarczycy). Rzadziej (15%) wrodzona niedoczynność tarczycy jest powodowana przez defekt genetyczny (dyschormonogeneza tarczycy).
- Profilaktyka nawrotu wola po resekcji wola i osiągnięciu eutyreozy / Wole nietoksyczne z eutyreozą  
Najczęstszą chorobą tarczycy, zwykle wywołowaną przez niedobór jodu, jest proste (rozlane) wole nietoksyczne. Zgodnie z wynikami badań przekrojowych choroba częściej dotyczy kobiet (stosunek 4 : 1), a częstość jej występowania zmniejsza się wraz z wiekiem (najczęściej występuje u kobiet przed menopauzą). Szacunkowe dane dotyczące występowania wola zdają się być zależne od metodologii zastosowanej do oceny wielkości tarczycy. W badaniach epidemiologicznych z zastosowaniem ultrasonografii szacunki częstości występowania wola są dużo wyższe niż w badaniach, w których stosowano ocenę w badaniu przedmiotowym.
- Terapia wspomagająca leczenie tyreostatyczne nadczynności tarczycy po osiągnięciu eutyreozy  
Częstość występowania nadczynności tarczycy u kobiet, wynosząca od 0,5% do 2,0%, jest 10 razy wyższa niż u mężczyzn. Choroba ta występuje częściej w obszarach o zmniejszonej podaży jodu. Mimo że w większości badań epidemiologicznych etiologia nadczynności tarczycy nie jest określona, za najczęstsze przyczyny nadczynności tarczycy uważa się chorobę Gravesa–Basedowa i wole toksyczne wieloguzkowe. Rzadziej przyczynę stanowi zapalenie tarczycy lub obecność autonomicznych, nadczynnych gruczolaków tarczycy.
- Terapia supresyjna i substytucyjna w nowotworach tarczycy, głównie po resekcji tarczycy  
Rak tarczycy występuje częściej u kobiet (od 6 do 16 przypadków na 100 000 osób) niż u mężczyzn (3 do 5,5 na 100 000). Dane zebrane przez Cancer Research UK wykazały, że w Anglii i Walii w 2001 roku stwierdzono 1200 nowych przypadków raka tarczycy, a roczna zachorowalność w Wielkiej Brytanii wynosi 3,5 na 100 000 kobiet i 1,3 na 100 000 mężczyzn. Mimo że raki tarczycy odpowiadają za ponad 90% raków gruczolaków endokrynnych, stanowią mniej niż 1% wszystkich raków.  
Charakterystyka kliniczna raka tarczycy to zazwyczaj pojedynczy guzek tarczycy lub powiększające się wole. Jednakże jedynie mały odsetek dość powszechnie występujących guzków przekształca się w raka tarczycy.



- Test supresyjny w diagnostyce nadczynności tarczycy  
Scyntygrafia tarczycy jest badaniem medycyny nuklearnej stosowanym do oceny położenia i czynności tarczycy poprzez interpretację obrazów wychwyty podanych nuklidów promieniotwórczych. Badanie to jest wykorzystywane zwłaszcza w diagnostyce różnicowej guzków tarczycy, np. guzków autonomicznych w wyrównanej fazie choroby. Test supresyjny umożliwia wykrycie obszarów autonomicznie wydzielających hormony tarczycy, niezależnie od stymulacji TSH, ponieważ te strefy wychwytyują jod i nuklidy promieniotwórcze, podczas gdy w zdrowej tkance tarczycy wychwyt ten jest hamowany przez supresję TSH. Regiony autonomiczne są wówczas widoczne na scyntygramie jako obszary ciepłe, podczas gdy zdrowa tkanka widnieje jako obszar zimny.

#### **VI.2.2. Podsumowanie korzyści z leczenia**

- Pierwotna niedoczynność tarczycy  
Odkąd na początku lat 70. XX wieku udokumentowano obwodową konwersję lewotyroksyny do biologicznie czynnej trijodotyroniny, lewotyroksynę powszechnie zaleca się w leczeniu niedoczynności tarczycy. Jedno z badań wykazało, że lewotyroksyna w monoterapii ma taki sam korzystny wpływ na objawy niedoczynności tarczycy jak w skojarzeniu z liotyroniną. Czterdziestu sześciu pacjentów podzielono na dwie grupy otrzymujące lewotyroksynę lub lewotyroksynę w skojarzeniu z liotyroniną. Nie uwidoczniło istotnych różnic pomiędzy wynikami w obu grupach, stąd lewotyroksyna nadal stanowi podstawę leczenia niedoczynności tarczycy.
- Subkliniczna niedoczynność tarczycy  
Zaleca się, by pacjenci z subklinikzną niedoczynnością tarczycy otrzymywali leczenie przy poziomie TSH > 10 mIU/l. Niektóre badania sugerują, że również pacjenci z niższym stężeniem TSH w surowicy mogą odnosić korzyści z leczenia, zwłaszcza przy współistnieniu czynników ryzyka miażdżycy. Badanie z 2009 roku wykazało korzystny wpływ leczenia lewotyroksyną na czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, funkcję hemodynamiczną oraz czynność nerek.
- Profilaktyka nawrotu wola po resekcji wola i osiągnięciu eutyreozy / Leczenie wola nietoksycznego z eutyreozą  
Wskazaniem do stosowania lewotyroksyny po resekcji wola jest uniknięcie pooperacyjnej niedoczynności tarczycy, jak również profilaktyka nawrotu wola. W badaniu obejmującym 185 pacjentów wykazano, że pooperacyjne leczenie lewotyroksyną istotnie zmniejszyło ryzyko nawrotu wola. Żaden z pacjentów pooperacyjnie przyjmujących lewotyroksynę nie wymagał kolejnej tyroidektomii.
- Terapia wspomagająca leczenie tyreostatyczne nadczynności tarczycy  
Badanie obejmujące 109 pacjentów oceniało korzyść z dodania lewotyroksyny do tyreostatycznego leczenia tiamazolem w chorobie Gravesa-Basekowa. Sześćdziesięciu pacjentów otrzymało lewotyroksynę, a pozostałych 49 pacjentów otrzymało placebo. Wykazano, że terapia lewotyroksyną istotnie zmniejszyła ilość przeciwciał przeciwko TSH oraz częstość nawrotu nadczynności tarczycy.
- Terapia supresyjna i substytucyjna w złośliwych guzach tarczycy  
Wysoko zróżnicowane raki tarczycy stanowią 90% złośliwych guzów tarczycy i wzrastają przy stymulacji TSH. Standardowa procedura obejmuje zatem wprowadzenie supresyjnych względem TSH substytucyjnych dawek lewotyroksyny po resekcji tarczycy. Retrospektywne badanie obejmujące 344 pacjentów wykazało, że u pacjentów otrzymujących lewotyroksynę po zabiegu resekcji tarczycy 10-letni wskaźnik wznowy raka był o 50% niższy niż u pacjentów, którzy nie otrzymywali tego leczenia.

### VI.2.3. **Brakujące dane odnoszące się do korzyści z leczenia**

- Względy ogólne  
Pacjenci otrzymujący lewotyroksynę w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami tarczycowymi muszą być pod stałą opieką lekarza, a wartości hormonów tarczycowych należy regularnie kontrolować. Jest to szczególnie istotne na początku leczenia substytucyjnego. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta na kolejne dawki leku mogą być one stopniowo zwiększane.
- Pacjenci z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego  
Większość pacjentów z wcześniej występującymi chorobami serca i niedoczynnością tarczycy doświadcza stopniowej poprawy, ale w niektórych przypadkach rozpoczęcie leczenia może nasilić objawy dławicy piersiowej lub nawet spowodować zawał mięśnia sercowego. Zalecane jest zatem ostrożne, powolne rozpoczynanie terapii substytucyjnej lewotyroksyną od małych dawek, a w razie potrzeby włączenie intensywnego nadzoru kardiologicznego i wykonanie badań.
- Profilaktyka nawrotu wola po resekcji wola i osiągnięciu eutyreozy / Leczenie wola nietoksycznego z eutyreozą  
Lewotyroksyna stanowi zatwierdzoną terapię rozlanego wola endemicznego. W leczeniu wola z obecnością łagodnych guzków lewotyroksyna jest zalecana u młodych pacjentów i pacjentów z obszarów o zmniejszonej podaży jodu, bez dowodów na obecność autonomicznych guzków tarczycy.
- Terapia wspomagająca leczenie tyreostatyczne nadczynności tarczycy  
Nie wszystkie badania potwierdzają korzystny wpływ lewotyroksyny jako leczenia wspomagającego leczenie tyreostatyczne w chorobie Gravesa–Basedowa. Ponieważ jednoczesne podawanie lewotyroksyny wymaga stosowania większych dawek leków tyreostatycznych, zwiększone jest ryzyko działań niepożądanych.
- Terapia supresyjna i substytucyjna w złośliwych guzach tarczycy  
W tym wskazaniu lewotyroksyna jest podawana w dawkach supresyjnych, co oznacza, że wyłumiony jest bodziec wzrostu guzów tarczycy. Możliwe jest jednak wystąpienie objawów nadczynności, przez co konieczna jest ścisła kontrola leczenia u pacjentów z towarzyszącą chorobą układu sercowo-naczyniowego.

### VI.2.4. **Podsumowanie zagadnień związanych z bezpieczeństwem**

#### Istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Aktualna wiedza	Czy można zapobiegać?
Interakcje z innymi jednocześnie stosowanymi lekami	Poniższa lista przedstawia leki o udokumentowanych interakcjach z lewotyroksyną: Leki przeciwcukrzycowe Doustne leki przeciwzakrzepowe Żywyce jonowymienne Leki gastroenterologiczne Leki wpływające na aktywność enzymów mikrosomalnych Leki przeciwdepresyjne	Tak, poprzez sprawdzanie jednocześnie przyjmowanych leków i unikanie stosowania leków o udokumentowanych interakcjach.

Kod po

Ryzyko	Aktualna wiedza	Czy można zapobiegać?
	<p>Amiodaron            Propranolol            Fenytoina            Lowastatyna / simwastatyna            Leki silnie wiążące się z białkami osocza (np. klofibrat, dikumarol, furosemid, heparyna, pochodne hydantoiny, pochodne kwasu fenamowego, fenylbutazon i salicylany)            Chlorowodorek sewelameru i pikolinat chromu.</p>	
Nadwrażliwość na lewotyroksynę	<p>Mogą wystąpić niepożądane reakcje immunologiczne (reakcje nadwrażliwości) spowodowane przez lewotyroksynę lub inną substancję pomocniczą (nieaktywną substancję występującą w leku oprócz substancji aktywnej). Reakcje te mogą być nieprzyjemne lub nawet szkodliwe. Stosowanie lewotyroksyny jest przeciwwskazane w przypadku nadwrażliwości na lewotyroksynę lub którąkolwiek substancję pomocniczą oraz w nadczynności tarczycy, niezależnie od etiologii. Wyjątek stanowi terapia wspomagająca leczenie tyreostatyczne nadczynności tarczycy po osiągnięciu eutyreozy.</p>	<p>Tak, lewotyroksyny nie należy stosować u pacjentów, u których rozpoznano nadwrażliwość na lewotyroksynę lub nadczynność tarczycy.</p>
Pacjenci z niedoczynnością przysadki mózgowej lub kory nadnerczy	<p>Lewotyroksyny nie należy stosować u pacjentów z niewyrównanym upośledzeniem produkcji odpowiedniej ilości hormonów steroidowych (niedoczynnością kory nadnerczy) lub u pacjentów z obniżoną produkcją hormonów przysadki mózgowej (niedoczynnością przysadki mózgowej). W przypadku niedoczynności tarczycy</p>	<p>Tak, lewotyroksyny nie należy stosować u pacjentów z niewyrównaną niedoczynnością przysadki mózgowej lub kory nadnerczy.</p>

Kod po

Ryzyko	Aktualna wiedza	Czy można zapobiegać?
	związanej z dysfunkcją przysadki mózgowej należy wykluczyć jednoczesną niedoczynność kory nadnerczy. Jeśli niedoczynność kory nadnerczy zostanie potwierdzona, w pierwszej kolejności należy zastosować leczenie substytucyjne (hydrokortyzon).	
Pacjenci z chorobami serca lub naczyń	Nie należy stosować lewotyroksyny u pacjentów z jedną lub kilkoma z następujących chorób: choroba niedokrwienna serca (zwężenie naczyń krwionośnych dostarczających krew i tlen do serca), dławica piersiowa (ból w klatce piersiowej spowodowany przez zmniejszoną podaż tlenu z krwi do niektórych obszarów serca), ostry zawał mięśnia sercowego (atak serca), ostre zapalenie mięśnia sercowego oraz ostre zapalenie serca. Należy szczególnie ostrożnie ustalać lub zwiększać dawkę, aby uniknąć jatrogennej nadczynności tarczycy (która może być spowodowana przyjmowaniem lewotyroksyny lub podobnych leków) u pacjentów z niedokrwienną chorobą serca, niewydolnością serca lub tachyarytmią (zaburzenia rytmu serca z nieprawidłowo podwyższoną częstością pracy serca). W związku z tym może być konieczna częstsza kontrola stężenia hormonów tarczycy.	Tak, należy sprawdzić, czy w wywiadzie u danego pacjenta występują choroby układu sercowo-naczyniowego, i wykluczyć pacjentów z tymi chorobami z leczenia lewotyroksyną.
Ciąża	Podczas leczenia tyreostatycznego jednoczesne stosowanie lewotyroksyny może ułatwić dostosowanie	Tak, poprzez unikanie jednoczesnego stosowania lewotyroksyny i leków tyreostatycznych w czasie ciąży.

Kod po

Ryzyko	Aktualna wiedza	Czy można zapobiegać?
	metabolizmu. Jednak jednoczesne stosowanie lewotyroksyny z lekami tyreostatycznymi w okresie ciąży jest przeciwwskazane. Leki tyreostatyczne, w odróżnieniu od lewotyroksyny, mogą przenikać przez barierę łożyska w dawkach oddziałujących na płód. Równoczesne stosowanie lewotyroksyny wymaga stosowania większych dawek leku tyreostatycznego, co może powodować rozwój niedoczynności tarczycy u płodu. Z tego powodu w przypadku nadczynności tarczycy w okresie ciąży dopuszczalne jest jedynie leczenie małymi dawkami leków tyreostatycznych.	
Guzki autonomiczne tarczycy	Jeśli istnieje podejrzenie występowania guzków autonomicznych tarczycy, należy przeprowadzić test TRH lub scyntyografię supresyjną.	Tak, poprzez wykluczenie pacjentów z rozpoznaną nadczynnością tarczycy związaną z obecnością guzków autonomicznych tarczycy z leczenia lewotyroksyną.

### Istotne potencjalne ryzyko

Ryzyko	Aktualna wiedza (łącznie z wymienieniem powodu, dla którego jest to uważane za potencjalne ryzyko)
Stany niedokrwienia u pacjentów z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego	Większość pacjentów z wcześniej występującą dławicą piersiową doświadcza stopniowej poprawy swego stanu, ale w niektórych przypadkach rozpoczęcie leczenia może przyspieszyć wystąpienie nierozpoznanego stanu niedokrwienia, nasilić bóle dławicowe lub nawet spowodować zawał mięśnia sercowego. Zalecane jest zatem ostrożne, powolne rozpoczynanie terapii substytucyjnej lewotyroksyną od małych dawek, a w razie potrzeby wcześniejsze wykonanie próby wysiłkowej i/lub angiografii wieńcowej. Co więcej, w niektórych przypadkach konieczne może okazać się ściśle monitorowanie pacjenta w szpitalu podczas włączania leczenia lewotyroksyną. Pacjenci w podeszłym wieku, u których występuje niedoczynność tarczycy oraz niestabilna dławica piersiowa, stanowią wyjątkowo trudną i wymagającą grupę, zwłaszcza jeżeli

Kod po

<b>Ryzyko</b>	<b>Aktualna wiedza (łącznie z wymienieniem powodu, dla którego jest to uważane za potencjalne ryzyko)</b>
	<p>istnieją wskazania do przeprowadzenia zabiegu naczyniowego. W małych badaniach nie stwierdzono jednak zwiększonej umieralności około- i pooperacyjnej, chociaż opisywano większą liczbę powikłań. W niektórych przypadkach właściwe może być zatem leczenie niedrożności naczyń przed włączeniem leczenia substytucyjnego lewotyroksyną, po uprzedniej dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka indywidualnie dla każdego przypadku.</p>
<p>Osteoporoza u kobiet po menopauzie</p>	<p>Metaboliczny stan nadczynności tarczycy stanowi również czynnik ryzyka rozwoju osteoporozy. W tym kontekście wpływ długoterminowej supresyjnej terapii lewotyroksyną, stosowanej na przykład w leczeniu wola lub po tyroidektomii z powodu raka tarczycy, na gęstość kości był oceniany w wielu badaniach. W żadnym z nich nie stwierdzono zwiększonej częstości złamań jako klinicznej manifestacji zmniejszonej gęstości kostnej. Z drugiej strony same wyniki dotyczące gęstości kości są częściowo niespójne, co może wynikać między innymi z różnic w doborze grup badawczych.</p> <p>U kobiet z niedoczynnością tarczycy, w okresie pomenopauzalnym, ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia osteoporozy, należy częściej kontrolować czynność tarczycy, aby uniknąć zbyt dużych stężeń lewotyroksyny w surowicy krwi.</p>
<p>Potencjalne ryzyko w ciąży i w okresie karmienia piersią</p>	<p>Niedoczynność tarczycy w czasie ciąży wiąże się z wyższym wskaźnikiem powikłań takich jak samoistne poronienie, stan przedrzucawkowy, poród martwego płodu oraz poród przedwczesny. Niedoczynność tarczycy u matki może mieć niekorzystny wpływ na wzrastanie i rozwój dziecka zarówno w życiu płodowym, jak i po urodzeniu (np. inteligencję, umiejętność uczenia się). W czasie ciąży stężenie lewotyroksyny w surowicy krwi może się obniżyć, natomiast stężenie TSH wzrasta powyżej granicy normy. W związku z tym, że podwyższenie poziomu TSH może wystąpić już w 4. tygodniu ciąży, u ciężarnych przyjmujących lewotyroksynę stężenie TSH należy oznaczać w każdym trymestrze. Podwyższony poziom TSH powinien być wyrównany poprzez zwiększenie dawki lewotyroksyny. Po porodzie wartości TSH powracają do stanu sprzed ciąży, a zatem zaraz po porodzie kobieta powinna zacząć przyjmować taką dawkę lewotyroksyny, jaką brała przed okresem ciąży. Następnie 6–8 tygodni po porodzie należy oznaczyć stężenie TSH w surowicy krwi.</p> <p>Jak wspomniano, leczenie hormonami tarczycy powinno być stosowane nieprzerwanie, zwłaszcza w czasie ciąży i w okresie karmienia piersią. Pomimo szerokiego stosowania lewotyroksyny w okresie ciąży jej zagrożenia jakie stwarza dla płodu są nieznanne. Hormony tarczycy w niewielkim stopniu przenikają przez barierę łożyska; we krwi pępowinowej płodów z niedoczynną tarczycą ich poziom wynosi około jednej trzeciej poziomu we krwi matki. Jednak</p>

Kod po

<b>Ryzyko</b>	<b>Aktualna wiedza (łącznie z wymienieniem powodu, dla którego jest to uważane za potencjalne ryzyko)</b>
	transfer hormonów tarczycy z krwi matki do krwi płodu może nie być wystarczający, aby zapobiec niedoczynności tarczycy u płodu. Ilość hormonów tarczycy, która przenika do mleka kobiecego, nawet w przypadku leczenia dużymi dawkami lewotyroksyny, nie stanowi dawki wystarczającej dla rozwinięcia nadczynności tarczycy lub hamowania wydzielania TSH u dziecka. Należy jednak zachować ostrożność podczas podawania lewotyroksyny kobietom karmiącym. Niemniej, odpowiednie substytucyjne dawki lewotyroksyny są niezbędne do utrzymania prawidłowej laktacji.
Niewłaściwe i nielegalne stosowanie	Pomimo że hormony tarczycy były stosowane w monoterapii oraz w terapii skojarzonej w leczeniu otyłości, dawki hormonów tarczycy z zakresu zwykłego, dobowego zapotrzebowania nie są skuteczne w obniżaniu masy ciała u osób z eutyreozą. Wyższe dawki mogą powodować ciężkie, a nawet zagrażające życiu objawy wynikające z toksyczności, zwłaszcza jeśli są podawane łącznie ze środkami sympatykomimetycznymi (np. amfetaminą) stosowanymi ze względu na ich działanie znoszące łaknienie. Stosowanie hormonów tarczycy w leczeniu otyłości lub w celu obniżenia masy ciała jest nieuzasadnione i przeciwwskazane.

#### **VI.2.5. Podsumowanie działań mających na celu minimalizację ryzyka**

Wszystkie leki posiadają charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), która dostarcza lekarzom, farmaceutom i innym pracownikom służby zdrowia niezbędnych informacji dotyczących stosowania leku, ryzyka oraz zaleceń służących jego minimalizacji. Skrócona wersja tego dokumentu, napisana zrozumiałym językiem, jest dołączona do opakowania pod postacią ulotki dla pacjenta. Działania opisywane w tych dokumentach są znane jako rutynowe działania służące minimalizacji ryzyka.

Niniejszy lek nie wymaga podejmowania dodatkowych działań służących minimalizacji ryzyka.

#### **VI.2.6. Zakładany plan nadzoru nad bezpieczeństwem produktu leczniczego po dopuszczeniu do obrotu**

Nie zakłada się stworzenia planu rozwoju po dopuszczeniu do obrotu.

Zgodnie z wytycznymi zawartymi w module V GVP (EMA/838713/2011) tę część można pominąć, jako że produkt leczniczy, o którym mowa, nie jest objęty koniecznością przeprowadzenia dodatkowych działań nadzoru nad bezpieczeństwem terapii ani badań skuteczności jako warunkiem dopuszczenia do obrotu.

#### **VI.2.7. Podsumowanie zmian dokonanych w planie zarządzania ryzykiem**

Nie dotyczy, ponieważ jest to pierwsza wersja części VI planu zarządzania ryzykiem dla lewotyroksyny.