

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Vitamin D3 Radaydrug przeznaczone do publicznej wiadomości (*Elements for a Public Summary*)

VI.2.1. Omówienie rozpowszechnienia choroby (*Overview of disease epidemiology*)

Dzienne pobranie witaminy D z żywnością jest niewielkie; ekspozycja na bezpośrednie działanie promieni UVB również jest ograniczona ze względu na powszechne stosowanie filtrów przeciwsłonecznych. W Europie, jak również w USA znaczny odsetek kobiet i mężczyzn w podeszłym wieku cierpi na niedobór witaminy D, podobne niedobory witaminy D występują również u osób w młodszym wieku. Zjawisko to jest uznawane za globalną epidemię. Niedobór witaminy D stwierdzono u 60% dorosłych w Wielkiej Brytanii, w okresie zimy i wiosny odsetek ten wzrastał do 90%. Osoby rasy czarnej i azjatyckiej żyjące w krajach północnych są bardziej narażone na niedobór witaminy D. Otyłość może być czynnikiem ryzyka w przypadku niedoboru witaminy D, ponieważ witamina ta jako rozpuszczalna w tłuszczach, jest równomiernie rozprowadzana w tkance tłuszczowej, co utrudnia jej powrót do krążenia ogólnego.

W oparciu o dane kliniczne, niedobór witaminy D zdefiniowano jako stężenie 25(OH)D poniżej 20 ng/ml. Prawidłowe stężenia witaminy D wynoszą powyżej 30 ng/ml.

U osób w podeszłym wieku, zwłaszcza u kobiet po menopauzie, procesy utraty masy kostnej kości przeważają nad procesami ich tworzenia, co prowadzi do ubytku tkanki kostnej i zwiększa ryzyko wystąpienia osteoporozy. W okresie dzieciństwa procesy tworzenia kości przeważają nad procesami utraty tkanki kostnej. W początkowym i w pośrednim okresie dorosłości procesy te są w równowadze. Suplementacja witaminy D₃ sprzyja procesom kościotwórczym, prawidłowemu metabolizmowi tkanki kostnej i fizjologicznym procesom przebudowy kości, maksymalnemu wzrostowi masy tkanki kostnej.

VI.2.2. Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia (*Summary of treatment benefits*)

Witamina D jest jednym z kluczowych czynników regulujących homeostazę wapnia. Wraz z wapniem jest niezbędna do utrzymania zdrowej tkanki kostnej, jednakże w krajach uprzemysłowionych występują niedobory tego składnika w diecie. Niski poziom witaminy D skutkuje zaburzeniem wchłaniania wapnia, wtórną nadczynnością przytarczyc, utratą tkanki kostnej i w konsekwencji osteoporozą. Obecny złoty standard w leczeniu jest suplementacja witaminy D poczynając od wczesnego niemowlęctwa, poprzez okres dorosłości, aż do osób w podeszłym wieku. Skuteczność cholekalcyferolu została wykazana w badaniach klinicznych i danych po wprowadzeniu do obrotu. Pierwotna profilaktyka osteoporozy obejmuje maksymalizację przyrostu tkanki kostnej w okresie dzieciństwa, dorastania i wczesnym okresie dorosłości oraz minimalizację utraty tkanki kostnej w dalszym okresie życia, zwłaszcza w okresie postmenopauzalnym u kobiet. Suplementacja witaminy D zmniejsza stężenie markerów resorpcji kości i znacząco zmniejsza względem grupy kontrolnej (~20-30 %) częstość złamań w grupie osób otrzymujących suplementację. Witamina D oraz wapń są rekomendowane jako czynniki zmniejszające ryzyko osteomalacji i osteoporozy.

VI.2.3. Niewiadome związane z korzyściami z leczenia (*Unknowns relating to treatment benefits*)

Działanie farmakologiczne 1,25-dwuhydroksywitaminy D₃ może być klasyfikowane jako działanie „klasyczne” i „nieklasyczne”. Pomimo sprzecznych danych w literaturze wydaje się, że wspólny receptor (zwany receptorem witaminy D – VDR) jest odpowiedzialny za wszystkie działania witaminy D, co utrudnia poszukiwania analogów wykazujących wybiórcze działanie. Receptor VDR znaleziono pierwotnie w tkankach związanych z „klasycznym” działaniem witaminy D dotyczącym mineralizacji: jelicie, kościach, nerkach i gruczołach

przyczynicznych. W późniejszym okresie receptor VDR zlokalizowano również w komórkach układu odpornościowego, takich jak limfocyty B i T, jak również w szeregu tkanek niezwiązanych z homeostazą wapnia, takich jak skóra, mięśnie, mieszkki włosowe, tkanka tłuszczowa, szpik kostny, trzustka, narządy rozrodcze i układ nerwowy, jednakże niektóre z funkcji są nadal przedmiotem intensywnych badań.

Działanie genomowe (związane z wpływem na procesy transkrypcji) i niegenomowe witaminy D prowadzą łącznie do wystąpienia szeregu zjawisk w ciągle wydłużającej się liście komórek docelowych. Poza tym etapem początkowym, dokładny mechanizm molekularny aktywacji docelowych genów przez receptor VDR jest mniej poznany. Zainteresowanie wzbudzają obecnie tzw. białka koaktywatorowe, które oddziałują bezpośrednio z VDR i innymi receptorami jądrowymi poprzez ligandy.

VI.2.4. Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń (*Summary of risk minimization measures by safety concern*)

Wszystkie produkty lecznicze posiadają charakterystyki produktów leczniczych (ChPL), które dostarczają lekarzom, farmaceutom i fachowym pracownikom opieki zdrowotnej szczegółów, w jaki sposób stosować produkt leczniczy, informują o zagrożeniach i zaleceniach dotyczących ich minimalizacji. Skrócona wersja tego dokumentu, napisana potocznym językiem, dostarczana jest w formie ulotki dla pacjenta. Działania przedstawione w tych dokumentach są znane jako rutynowe środki minimalizacji ryzyka. Dla tego leku nie przewidziano dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.

VI.2.5 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania (*Summary of safety concerns*)

Istotne zidentyfikowane ryzyko (<i>Important identified risks</i>)	Dostępne informacje (<i>What is known</i>)	Możliwość zapobiegania (<i>Preventability</i>)
Brak	Nie dotyczy	

Istotne potencjalne zagrożenia (<i>Important potential risks</i>)	Dostępne informacje (<i>What is known</i>)	Możliwość zapobiegania (<i>Preventability</i>)
Ryzyko (<i>Risk</i>)	Dostępne dane (włączające przyczynę uznania za potencjalne ryzyko) (<i>Including reason why it is considered a potential risk</i>)	
Brak	Nie dotyczy	

VI.2.6. Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu (*Planned post authorization development plan*)

Nie dotyczy

VI.2.7. Podsumowanie zmian w prowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznych (*Summary of changes to the Risk Management Plan over time*)

Nie dotyczy