

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DIBASE 100.000 U.I./ml soluzione iniettabile

DIBASE 300.000 U.I./ml soluzione iniettabile

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

*DIBASE 100.000 U.I./ml soluzione iniettabile*

Una fiala contiene: colecalciferolo (vitamina D<sub>3</sub>) 2,5 mg pari a 100.000 U.I.

*DIBASE 300.000 U.I./ml soluzione iniettabile*

Una fiala contiene: colecalciferolo (vitamina D<sub>3</sub>) 7,5 mg pari a 300.000 U.I.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

Soluzione trasparente, chiara incolore o giallo-verdastra.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della carenza di vitamina D nell'adulto.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia per via iniettabile intramuscolare è indicata in caso di sindromi da malassorbimento.

Trattamento della carenza di vitamina D: la carenza di vitamina D deve essere accertata clinicamente e/o con indagini di laboratorio. Il trattamento è teso a ripristinare i depositi di vitamina D e sarà seguito da una terapia di mantenimento se persiste il rischio di carenza, ad un dosaggio di vitamina D idoneo. Nella maggior parte dei casi è consigliabile non superare, in fase di trattamento, una dose cumulativa di 300.000 U.I., salvo diverso parere del medico.

A titolo indicativo si fornisce il seguente schema posologico, da adattare a giudizio del medico sulla base della natura e gravità dello stato carenziale (vedere anche paragrafo 4.4).

*Trattamento:*

DIBASE 100.000 U.I.: 1 fiala (pari a 100.000 U.I. di vitamina D<sub>3</sub>) una volta al mese fino ad un massimo di 3 mesi.

Istruzioni per l'uso

Le dosi devono essere somministrate per via intramuscolare.

Le fiale sono dotate di anello di prerottura e devono essere aperte nel modo seguente:

- tenere con una mano la parte inferiore della fiala;
- porre l'altra mano sulla parte superiore posizionando il pollice al di sopra dell'anello bianco;
- per aprire la fiala, mantenere ferma nella mano la parte inferiore e con l'altra mano, imprimere sulla parte superiore, una forza verso il basso e contemporaneamente una rotazione.

Per evitare il rischio di tagli è consigliato l'uso di dispositivi per la protezione delle dita (e.g. un panno pulito, un batuffolo di cotone) e di non toccare i bordi affilati o le eventuali asperità generate dalla rottura.

DIBASE 300.000 U.I.: 1 fiala (pari a 300.000 U.I. di vitamina D<sub>3</sub>).

Istruzioni per l'uso

Le dosi devono essere somministrate per via intramuscolare.

Le fiale sono dotate di anello di prerottura e devono essere aperte nel modo seguente:

- tenere con una mano la parte inferiore della fiala;

- porre l'altra mano sulla parte superiore posizionando il pollice al di sopra dell'anello bianco;
- per aprire la fiala, mantenere ferma nella mano la parte inferiore e con l'altra mano, imprimere sulla parte superiore, una forza verso il basso e contemporaneamente una rotazione.

Per evitare il rischio di tagli è consigliato l'uso di dispositivi per la protezione delle dita (e.g. un panno pulito, un batuffolo di cotone) e di non toccare i bordi affilati o le eventuali asperità generate dalla rottura.

Successivamente, possono essere prese in considerazione dosi più basse, a seconda dei livelli sierici di 25-idrossicolecalciferolo (25OHD) che si desidera raggiungere, della gravità della malattia e della risposta del paziente al trattamento.

#### **Popolazione pediatrica**

A questi dosaggi DIBASE non è raccomandato nei neonati, nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni, per la mancanza di dati clinici.

#### **Donne in gravidanza**

A questi dosaggi DIBASE non è raccomandato in gravidanza per la mancanza di dati clinici (vedere paragrafo 4.6).

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipercalcemia, ipercalciuria.

Nefrolitiasi calcica, nefrocalcinosi.

Insufficienza renale grave (Glomerular Filtration Rate, GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafo 4.4).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

In caso di somministrazioni prolungate con alti dosaggi, si consiglia di monitorare il livello sierico di 25-idrossi-colecalciferolo. Interrompere l'assunzione di DIBASE quando il livello sierico di 25-idrossi-colecalciferolo supera i 100 ng/ml (pari a 250 nmol/l).

Pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (GFR >30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> <90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) presentano un alterato metabolismo minerale e della vitamina D nella forma di colecalciferolo, perciò se devono essere trattati con colecalciferolo, è necessario monitorare gli effetti sull'omeostasi di calcio e fosfato. Si deve considerare il rischio di calcificazione dei tessuti molli. Nei pazienti con insufficienza renale grave (GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) la vitamina D nella forma di colecalciferolo non è metabolizzata normalmente: pertanto, per tali pazienti devono essere utilizzate altre forme di vitamina D per mantenere un'adeguata omeostasi di calcio e fosfato. Questi pazienti necessitano di una gestione specialistica appropriata (vedere paragrafo 4.3).

Nei pazienti anziani già in trattamento con glicosidi cardiaci o diuretici è importante monitorare la calcemia e la calciuria. In caso di ipercalcemia o di insufficienza renale, ridurre la dose o interrompere il trattamento.

Per evitare un sovradosaggio, tenere conto della dose totale di vitamina D in caso di associazione con trattamenti contenenti già vitamina D, cibi addizionati con vitamina D o in caso di utilizzo di latte arricchito con vitamina D.

Nei seguenti casi può essere necessario un aumento dei dosaggi rispetto a quelli indicati:

- soggetti in trattamento con anticonvulsivanti o barbiturici (vedere paragrafo 4.5);
- soggetti in trattamento con terapie corticosteroidi (vedere paragrafo 4.5);
- soggetti in trattamento con ipolipidemizzanti quali colestipolo, colestiramina e orlistat (vedere paragrafo 4.5);
- soggetti in trattamento con antiacidi contenenti alluminio (vedere paragrafo 4.5);
- soggetti obesi (vedere paragrafo 5.2);
- patologie digestive (malassorbimento intestinale, mucoviscidosi o fibrosi cistica);
- insufficienza epatica.

Il prodotto deve essere prescritto con cautela a pazienti affetti da sarcoidosi, a causa del possibile incremento del metabolismo della vitamina D nella sua forma attiva. In questi pazienti occorre monitorare il livello del calcio nel siero e nelle urine.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

L'uso concomitante di anticonvulsivanti o barbiturici può ridurre l'effetto della vitamina D<sub>3</sub> per inattivazione metabolica.

In caso di trattamento con diuretici tiazidici, che riducono l'eliminazione urinaria del calcio, è raccomandato il controllo delle concentrazioni sieriche di calcio.

L'uso concomitante di glucocorticosteroidi può ridurre l'effetto della vitamina D<sub>3</sub>.

In caso di trattamento con farmaci contenenti la digitale, la somministrazione orale di calcio combinato con la vitamina D aumenta il rischio di tossicità della digitale (aritmia). È pertanto richiesto lo stretto controllo del medico e, se necessario, il monitoraggio elettrocardiografico e delle concentrazioni sieriche di calcio.

Un concomitante uso di antiacidi contenenti alluminio può interferire con l'efficacia del farmaco, diminuendo l'assorbimento della vitamina D, mentre preparati contenenti magnesio possono esporre al rischio di ipermagnesiemia.

Studi sugli animali hanno suggerito un possibile potenziamento dell'azione del warfarin quando somministrato con calciferolo. Sebbene non vi siano simili evidenze con l'impiego di colecalciferolo è opportuno usare cautela quando i due farmaci vengono usati contemporaneamente.

La colestiramina, il colestipolo e l'orlistat riducono l'assorbimento della vitamina D, mentre l'alcolismo cronico diminuisce le riserve di vitamina D nel fegato.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Nei primi 6 mesi di gravidanza la vitamina D deve essere assunta con cautela per il rischio di effetti teratogeni (vedere paragrafo 4.9).

A questi dosaggi DIBASE non è raccomandato in gravidanza, a causa della mancanza di dati clinici. Poiché tuttavia la carenza di vitamina D è nociva sia per la madre che per il feto, quando necessario la vitamina D può essere prescritta durante la gravidanza utilizzando dosaggi più bassi.

##### Allattamento

A questi dosaggi DIBASE non è raccomandato durante l'allattamento, a causa della mancanza di dati clinici. Quando necessario, la vitamina D può essere prescritta durante l'allattamento utilizzando dosaggi più bassi. Tale supplementazione non sostituisce la somministrazione di vitamina D nel neonato. La vitamina D e i suoi metaboliti si ritrovano nel latte materno. Questo aspetto deve essere preso in considerazione quando si somministra al bambino ulteriore vitamina D.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono disponibili dati sugli effetti del prodotto sulla capacità di guidare. Tuttavia, un effetto su tale capacità è improbabile.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Se la posologia è conforme alle effettive esigenze individuali, DIBASE è ben tollerato, grazie anche alla capacità dell'organismo di accumulare il colecalciferolo nei tessuti adiposi e muscolari (vedere paragrafo 5.2).

Gli effetti indesiderati segnalati con l'uso della vitamina D sono i seguenti:

##### Disturbi del sistema immunitario:

reazioni di ipersensibilità.

##### Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

debolezza, anoressia, sete.

##### Disturbi psichiatrici:

sonnolenza, stato confusionale.

Patologie del sistema nervoso:

cefalea.

Patologie gastrointestinali:

costipazione, flatulenza, dolore addominale, nausea, vomito, diarrea, gusto metallico, secchezza delle fauci.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

rash, prurito.

Patologie renali e urinarie:

nefrocalcosi, poliuria, polidipsia, insufficienza renale.

Esami diagnostici:

ipercalciuria, ipercalcemia.

**Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

**4.9 Sovradosaggio**

Interrompere l'assunzione di DIBASE quando la calcemia supera i 10,6 mg /dl (2,65 mmol/l) o se la calciuria supera 300 mg/24 h negli adulti o 4-6 mg/kg/die nei bambini. Il sovradosaggio si manifesta come ipercalciuria e ipercalcemia, i cui sintomi sono i seguenti: nausea, vomito, sete, polidipsia, poliuria, costipazione e disidratazione.

Sovradosaggi cronici possono portare a calcificazione vascolare e degli organi, come risultato dell'ipercalcemia.

Il sovradosaggio durante i primi 6 mesi di gravidanza può avere effetti tossici nel feto: esiste una correlazione tra eccesso di assunzione o estrema sensibilità materna alla vitamina D durante la gravidanza e ritardo dello sviluppo fisico e mentale del bambino, stenosi aortica sopravvalvolare e retinopatia. L'ipercalcemia materna può anche portare alla soppressione della funzione paratiroidea nei neonati con conseguente ipocalcemia, tetania e convulsioni.

Trattamento in caso di sovradosaggio

Interrompere la somministrazione di DIBASE e procedere alla reidratazione.

**5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

**5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Vitamina D e analoghi, colecalciferolo.

Codice ATC: A11CC05

La vitamina D corregge una situazione carenziale della stessa e aumenta l'assorbimento intestinale di calcio.

**5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Come per le altre vitamine liposolubili, l'assorbimento del colecalciferolo a livello intestinale è favorito dalla concomitante assunzione di alimenti contenenti grassi.

Il colecalciferolo è presente nel circolo ematico in associazione a specifiche  $\alpha$ -globuline che lo trasportano al fegato, dove viene idrossilato a 25-idrossi-colecalciferolo. Una seconda idrossilazione avviene nei reni, dove il 25-idrossi-colecalciferolo viene trasformato in 1,25-diidrossi-colecalciferolo, che rappresenta il metabolita attivo della vitamina D responsabile degli effetti sul metabolismo fosforale.

Il colecalciferolo non metabolizzato viene accumulato nei tessuti adiposi e muscolari per essere reso disponibile in funzione del fabbisogno dell'organismo: per questo motivo DIBASE può essere

somministrato anche a cadenza settimanale, mensile o annuale. Nei soggetti obesi si riduce la biodisponibilità della vitamina D a causa dell'eccesso di tessuto adiposo.

La vitamina D viene eliminata attraverso le feci e le urine.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi preclinici condotti in varie specie animali dimostrano che gli effetti tossici si verificano nell'animale a dosi nettamente superiori a quelle previste per l'uso terapeutico nell'uomo.

Negli studi di tossicità a dosi ripetute, gli effetti più comunemente riscontrati sono stati: aumento della calciuria, diminuzione della fosfaturia e della proteinuria.

A dosi elevate, è stata osservata ipercalcemia. In una condizione prolungata di ipercalcemia le alterazioni istologiche (calcificazione) più frequenti sono state a carico dei reni, cuore, aorta, testicoli, timo e mucosa intestinale.

Gli studi di tossicità riproduttiva hanno dimostrato che il colecalciferolo non ha effetti nocivi sulla fertilità e riproduzione.

A dosi che sono equivalenti a quelle terapeutiche, il colecalciferolo non ha attività teratogena.

Il colecalciferolo non ha potenziale attività mutagena e carcinogena.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

*DIBASE 100.000 U.I. /ml soluzione iniettabile*: olio di oliva raffinato per uso iniettabile.

*DIBASE 300.000 U.I. /ml soluzione iniettabile*: olio di oliva raffinato per uso iniettabile.

### 6.2 Incompatibilità

Non sono note eventuali incompatibilità con altri farmaci.

### 6.3 Periodo di validità

3 anni.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 30° C, nella confezione originale per tenere il medicinale al riparo dalla luce.

Non congelare.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

*DIBASE 100.000 U.I./ml soluzione iniettabile*

Fiala in vetro ambrato. Confezioni da 1 fiala, 3 fiale o 6 fiale.

*DIBASE 300.000 U.I./ml soluzione iniettabile*

Fiala in vetro ambrato. Confezioni da 1 fiala o 2 fiale.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ABIOTEN PHARMA S.p.A. - via Meucci 36 – Ospedaletto - PISA.

## 8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

036635100 "100.000 U.I. /ml soluzione iniettabile", 1 fiala in vetro da 1 ml

036635112 "100.000 U.I. /ml soluzione iniettabile", 3 fiale in vetro da 1 ml

036635023 "100.000 U.I. /ml soluzione iniettabile", 6 fiale in vetro da 1 ml

036635124 "300.000 U.I. /ml soluzione iniettabile", 1 fiala in vetro da 1 ml

036635035 "300.000 U.I. /ml soluzione iniettabile", 2 fiale in vetro da 1 ml

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Ottobre 2005

Data del rinnovo più recente: Ottobre 2010

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

### RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DIBASE 50.000 U.I./2,5 ml soluzione orale in contenitore monodose

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un contenitore monodose contiene: colecalciferolo (vitamina D<sub>3</sub>) 1,25 mg pari a 50.000 U.I.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

#### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale

Soluzione trasparente, chiara inodore o giallo-verdastra.

#### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

##### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della carenza di vitamina D nell'adulto.

##### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Si raccomanda di somministrare DIBASE durante i pasti (vedere paragrafo 5.2).

Trattamento della carenza di vitamina D: la carenza di vitamina D deve essere accertata clinicamente e/o con indagini di laboratorio. Il trattamento è teso a ripristinare i depositi di vitamina D e sarà seguito da una terapia di mantenimento se persiste il rischio di carenza, ad un dosaggio di vitamina D idoneo. Nella maggior parte dei casi è consigliabile non superare, in fase di trattamento, una dose cumulativa di 300.000 U.I., salvo diverso parere del medico.

A titolo indicativo si fornisce il seguente schema posologico, da adattare a giudizio del medico sulla base della natura e gravità dello stato carenziale (vedere anche paragrafo 4.4).

*Trattamento:*

1 contenitore monodose (pari a 50.000 U.I. di vitamina D<sub>3</sub>) una volta alla settimana fino ad un massimo di 6 settimane.-

Successivamente, possono essere prese in considerazione dosi più basse, a seconda dei livelli sierici di 25-idrossicolecalciferolo (25OHD) che si desidera raggiungere, della gravità della malattia e della risposta del paziente al trattamento.

#### **Popolazione pediatrica**

A questi dosaggi DIBASE non è raccomandato nei neonati, nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni, per la mancanza di dati clinici.

### **Donne in gravidanza**

A questi dosaggi DIBASE non è raccomandato in gravidanza per la mancanza di dati clinici (vedere paragrafo 4.6).

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipercalcemia, ipercalciuria.

Nefrolitiasi calcica, nefrocalcinosi.

Insufficienza renale grave (Glomerular Filtration Rate, GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafo 4.4).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

In caso di somministrazioni prolungate con alti dosaggi, si consiglia di monitorare il livello sierico di 25-idrossi-colecalciferolo. Interrompere l'assunzione di DIBASE quando il livello sierico di 25-idrossi-colecalciferolo supera i 100 ng/ml (pari a 250 nmol/l).

Pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (GFR >30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> <90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) presentano un alterato metabolismo minerale e della vitamina D nella forma di colecalciferolo, perciò se devono essere trattati con colecalciferolo, è necessario monitorare gli effetti sull'omeostasi di calcio e fosfato. Si deve considerare il rischio di calcificazione dei tessuti molli. Nei pazienti con insufficienza renale grave (GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) la vitamina D nella forma di colecalciferolo non è metabolizzata normalmente: pertanto, per tali pazienti devono essere utilizzate altre forme di vitamina D per mantenere un'adeguata omeostasi di calcio e fosfato. Questi pazienti necessitano di una gestione specialistica appropriata (vedere paragrafo 4.3).

Nei pazienti anziani già in trattamento con glicosidi cardiaci o diuretici è importante monitorare la calcemia e la calciuria. In caso di ipercalcemia o di insufficienza renale, ridurre la dose o interrompere il trattamento.

Per evitare un sovradosaggio, tenere conto della dose totale di vitamina D in caso di associazione con trattamenti contenenti già vitamina D, cibi addizionati con vitamina D o in caso di utilizzo di latte arricchito con vitamina D.

Nei seguenti casi può essere necessario un aumento dei dosaggi rispetto a quelli indicati:

- soggetti in trattamento con anticonvulsivanti o barbiturici (vedere paragrafo 4.5);
- soggetti in trattamento con terapie corticosteroidi (vedere paragrafo 4.5);
- soggetti in trattamento con ipolipidemizzanti quali colestipolo, colestiramina e orlistat (vedere paragrafo 4.5);
- soggetti in trattamento con antiacidi contenenti alluminio (vedere paragrafo 4.5);
- soggetti obesi (vedere paragrafo 5.2);
- patologie digestive (malassorbimento intestinale, mucoviscidosi o fibrosi cistica);
- insufficienza epatica.

Il prodotto deve essere prescritto con cautela a pazienti affetti da sarcoidosi, a causa del possibile incremento del metabolismo della vitamina D nella sua forma attiva. In questi pazienti occorre monitorare il livello del calcio nel siero e nelle urine.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

L'uso concomitante di anticonvulsivanti o barbiturici può ridurre l'effetto della vitamina D<sub>3</sub> per inattivazione metabolica.

In caso di trattamento con diuretici tiazidici, che riducono l'eliminazione urinaria del calcio, è raccomandato il controllo delle concentrazioni sieriche di calcio.

L'uso concomitante di glucocorticosteroidi può ridurre l'effetto della vitamina D<sub>3</sub>.

In caso di trattamento con farmaci contenenti la digitale, la somministrazione orale di calcio combinato con la vitamina D aumenta il rischio di tossicità della digitale (aritmia). È pertanto richiesto lo stretto controllo del medico e, se necessario, il monitoraggio elettrocardiografico e delle concentrazioni sieriche di calcio.



Un concomitante uso di antiacidi contenenti alluminio può interferire con l'efficacia del farmaco, diminuendo l'assorbimento della vitamina D, mentre preparati contenenti magnesio possono esporre al rischio di ipermagnesemia.

Studi sugli animali hanno suggerito un possibile potenziamento dell'azione del warfarin quando somministrato con calciferolo. Sebbene non vi siano simili evidenze con l'impiego di colecalciferolo è opportuno usare cautela quando i due farmaci vengono usati contemporaneamente.

La colestiramina, il colestipolo e l'orlistat riducono l'assorbimento della vitamina D, mentre l'alcolismo cronico diminuisce le riserve di vitamina D nel fegato.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Nei primi 6 mesi di gravidanza la vitamina D deve essere assunta con cautela per il rischio di effetti teratogeni (vedere paragrafo 4.9).

A questi dosaggi DIBASE non è raccomandato in gravidanza, a causa della mancanza di dati clinici. Poiché tuttavia la carenza di vitamina D è nociva sia per la madre che per il feto, quando necessario la vitamina D può essere prescritta durante la gravidanza utilizzando dosaggi più bassi.

##### Allattamento

A questi dosaggi DIBASE non è raccomandato durante l'allattamento, a causa della mancanza di dati clinici. Quando necessario, la vitamina D può essere prescritta durante l'allattamento utilizzando dosaggi più bassi. Tale supplementazione non sostituisce la somministrazione di vitamina D nel neonato. La vitamina D e i suoi metaboliti si ritrovano nel latte materno. Questo aspetto deve essere preso in considerazione quando si somministra al bambino ulteriore vitamina D.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono disponibili dati sugli effetti del prodotto sulla capacità di guidare. Tuttavia, un effetto su tale capacità è improbabile.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Se la posologia è conforme alle effettive esigenze individuali, DIBASE è ben tollerato, grazie anche alla capacità dell'organismo di accumulare il colecalciferolo nei tessuti adiposi e muscolari (vedere paragrafo 5.2).

Gli effetti indesiderati segnalati con l'uso della vitamina D sono i seguenti:

##### Disturbi del sistema immunitario:

reazioni di ipersensibilità.

##### Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

debolezza, anoressia, sete.

##### Disturbi psichiatrici:

sonnolenza, stato confusionale.

##### Patologie del sistema nervoso:

cefalea.

##### Patologie gastrointestinali:

costipazione, flatulenza, dolore addominale, nausea, vomito, diarrea, gusto metallico, secchezza delle fauci.

##### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

rash, prurito.

##### Patologie renali e urinarie:

nefrocalinosi, poliuria, polidipsia, insufficienza renale.



#### Esami diagnostici:

ipercalciuria, ipercalcemia.

#### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

### **4.9 Sovradosaggio**

Interrompere l'assunzione di DIBASE quando la calcemia supera i 10,6 mg /dl (2,65 mmol/l) o se la calciuria supera 300 mg/24 h negli adulti o 4-6 mg/kg/die nei bambini. Il sovradosaggio si manifesta come ipercalciuria e ipercalcemia, i cui sintomi sono i seguenti: nausea, vomito, sete, polidipsia, poliuria, costipazione e disidratazione.

Sovradosaggi cronici possono portare a calcificazione vascolare e degli organi, come risultato dell'ipercalcemia.

Il sovradosaggio durante i primi 6 mesi di gravidanza può avere effetti tossici nel feto: esiste una correlazione tra eccesso di assunzione o estrema sensibilità materna alla vitamina D durante la gravidanza e ritardo dello sviluppo fisico e mentale del bambino, stenosi aortica sopravvalvolare e retinopatia. L'ipercalcemia materna può anche portare alla soppressione della funzione paratiroidea nei neonati con conseguente ipocalcemia, tetania e convulsioni.

#### Trattamento in caso di sovradosaggio

Interrompere la somministrazione di DIBASE e procedere alla reidratazione.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Vitamina D e analoghi, colecalciferolo.

Codice ATC: A11CC05

La vitamina D corregge una situazione carenziale della stessa e aumenta l'assorbimento intestinale di calcio.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Come per le altre vitamine liposolubili, l'assorbimento del colecalciferolo a livello intestinale è favorito dalla concomitante assunzione di alimenti contenenti grassi.

Il colecalciferolo è presente nel circolo ematico in associazione a specifiche  $\alpha$ -globuline che lo trasportano al fegato, dove viene idrossilato a 25-idrossi-colecalciferolo. Una seconda idrossilazione avviene nei reni, dove il 25-idrossi-colecalciferolo viene trasformato in 1,25-diidrossi-colecalciferolo, che rappresenta il metabolita attivo della vitamina D responsabile degli effetti sul metabolismo fosfocalcico.

Il colecalciferolo non metabolizzato viene accumulato nei tessuti adiposi e muscolari per essere reso disponibile in funzione del fabbisogno dell'organismo: per questo motivo DIBASE può essere somministrato anche a cadenza settimanale, mensile o annuale. Nei soggetti obesi si riduce la biodisponibilità della vitamina D a causa dell'eccesso di tessuto adiposo.

La vitamina D viene eliminata attraverso le feci e le urine.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Gli studi preclinici condotti in varie specie animali dimostrano che gli effetti tossici si verificano nell'animale a dosi nettamente superiori a quelle previste per l'uso terapeutico nell'uomo.

Negli studi di tossicità a dosi ripetute, gli effetti più comunemente riscontrati sono stati: aumento della calciuria, diminuzione della fosfaturia e della proteinuria.

A dosi elevate, è stata osservata ipercalcemia. In una condizione prolungata di ipercalcemia le alterazioni istologiche (calcificazione) più frequenti sono state a carico dei reni, cuore, aorta, testicoli, timo e mucosa intestinale.

Gli studi di tossicità riproduttiva hanno dimostrato che il colecalciferolo non ha effetti nocivi sulla fertilità e riproduzione.

A dosi che sono equivalenti a quelle terapeutiche, il colecalciferolo non ha attività teratogena.

Il colecalciferolo non ha potenziale attività mutagena e carcinogena.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Olio di oliva raffinato.

### **6.2 Incompatibilità**

Non sono note eventuali incompatibilità con altri farmaci.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura non superiore ai 30° C, nella confezione originale per tenere il medicinale al riparo dalla luce.

Non congelare.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Contenitore in vetro ambrato contenente 2,5 ml, chiuso con una capsula in polipropilene. Confezioni da 1, da 2 o da 4 contenitori monodose.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

ABIOGEN PHARMA S.p.A. - via Meucci 36 – Ospedaletto - PISA.

## **8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

*036635062 - "50.000 U.I. /2,5 ml soluzione orale in contenitore monodose", 1 contenitore monodose in vetro*

*036635086 "50.000 U.I. /2,5 ml soluzione orale in contenitore monodose", 2 contenitori monodose in vetro*

*036635074 "50.000 U.I. /2,5 ml soluzione orale in contenitore monodose" – 4 contenitori monodose in vetro*

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: Ottobre 2005

Data del rinnovo più recente: Aprile 2019

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DIBASE 25.000 U.I./2,5 ml soluzione orale in contenitore monodose

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un contenitore monodose contiene: colecalciferolo (vitamina D<sub>3</sub>) 0,625 mg pari a 25.000 U.I.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Prevenzione della carenza di vitamina D nell'adulto nei soli casi in cui l'aderenza terapeutica non sia ottenuta mediante la somministrazione giornaliera di bassi dosaggi di colecalciferolo.  
Trattamento della carenza di vitamina D nell'adulto.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Si raccomanda di somministrare DIBASE durante i pasti (vedere paragrafo 5.2).

Prevenzione della carenza di vitamina D: la somministrazione preventiva di DIBASE è consigliata in tutte le condizioni caratterizzate da maggior rischio di carenza o da aumentato fabbisogno. È generalmente riconosciuto che la prevenzione della carenza di vitamina D deve essere effettuata:

- nel soggetto anziano,
- nelle seguenti condizioni:
  - scarsa esposizione solare o intensa pigmentazione cutanea, regime alimentare squilibrato (povero di calcio, vegetariano, ecc.), patologie dermatologiche estese o malattie granulomatose (tubercolosi, lebbra, ecc.);
  - soggetti in trattamento con anticonvulsivanti (barbiturici, fenitoina, primidone);
  - soggetti in trattamento con terapie corticosteroidi a lungo termine;
  - patologie digestive (malassorbimento intestinale, mucoviscidosi o fibrosi cistica);
  - insufficienza epatica.

Trattamento della carenza di vitamina D: la carenza di vitamina D deve essere accertata clinicamente e/o con indagini di laboratorio. Il trattamento è teso a ripristinare i depositi di vitamina D e sarà seguito da una

terapia di mantenimento se persiste il rischio di carenza, ad un dosaggio di vitamina D idoneo alla prevenzione (vedi sopra "Prevenzione della carenza di vitamina D"). Nella maggior parte dei casi è consigliabile non superare, in fase di trattamento, una dose cumulativa di 300.000 U.I., salvo diverso parere del medico.

A titolo indicativo si fornisce il seguente schema posologico, da adattare a giudizio del medico sulla base della natura e gravità dello stato carenziale (vedere anche paragrafo 4.4).

*Prevenzione:* 1 contenitore monodose (pari a 25.000 U.I. di vitamina D<sub>3</sub>) una volta al mese.

*Trattamento:* 1 contenitore monodose una volta a settimana per 8-12 settimane.-

Successivamente, possono essere prese in considerazione dosi più basse, a seconda dei livelli sierici di 25-idrossicolecalciferolo (25OHD) che si desidera raggiungere, della gravità della malattia e della risposta del paziente al trattamento.

#### **Popolazione pediatrica**

DIBASE 25.000 U.I. non è raccomandato nei neonati, nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni, per la mancanza di dati clinici.

#### **Donne in gravidanza**

DIBASE 25.000 U.I. non è raccomandato in gravidanza per la mancanza di dati clinici (vedere paragrafo 4.6).

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipercalcemia, ipercalcemia.

Nefrolitiasi calcica, nefrocalcinosi.

Insufficienza renale grave (Glomerular Filtration Rate, GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafo 4.4).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

In caso di somministrazioni prolungate con alti dosaggi, si consiglia di monitorare il livello sierico di 25-idrossi-colecalciferolo. Interrompere l'assunzione di DIBASE quando il livello sierico di 25-idrossi-colecalciferolo supera i 100 ng/ml (pari a 250 nmol/l).

Pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (GFR >30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> <90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) presentano un alterato metabolismo minerale e della vitamina D nella forma di colecalciferolo, perciò se devono essere trattati con colecalciferolo, è necessario monitorare gli effetti sull'omeostasi di calcio e fosfato. Si deve considerare il rischio di calcificazione dei tessuti molli. Nei pazienti con insufficienza renale grave (GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) la vitamina D nella forma di colecalciferolo non è metabolizzata normalmente: pertanto, per tali pazienti devono essere utilizzate altre forme di vitamina D per mantenere un'adeguata omeostasi di calcio e fosfato. Questi pazienti necessitano di una gestione specialistica appropriata (vedere paragrafo 4.3).

Nei pazienti anziani già in trattamento con glicosidi cardiaci o diuretici è importante monitorare la calcemia e la calciuria. In caso di ipercalcemia o di insufficienza renale, ridurre la dose o interrompere il trattamento.

Per evitare un sovradosaggio, tenere conto della dose totale di vitamina D in caso di associazione con trattamenti contenenti già vitamina D, cibi addizionati con vitamina D o in caso di utilizzo di latte arricchito con vitamina D.

Nei seguenti casi può essere necessario un aumento dei dosaggi rispetto a quelli indicati:

- soggetti in trattamento con anticonvulsivanti o barbiturici (vedere paragrafo 4.5);
- soggetti in trattamento con terapie corticosteroidi (vedere paragrafo 4.5);
- soggetti in trattamento con ipolipidemizzanti quali colestipolo, colestiramina e orlistat (vedere paragrafo 4.5);
- soggetti in trattamento con antiacidi contenenti alluminio (vedere paragrafo 4.5);

- soggetti obesi (vedere paragrafo 5.2);
- patologie digestive (malassorbimento intestinale, mucoviscidosi o fibrosi cistica);
- insufficienza epatica.

Il prodotto deve essere prescritto con cautela a pazienti affetti da sarcoidosi, a causa del possibile incremento del metabolismo della vitamina D nella sua forma attiva. In questi pazienti occorre monitorare il livello del calcio nel siero e nelle urine.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'uso concomitante di anticonvulsivanti o barbiturici può ridurre l'effetto della vitamina D<sub>3</sub> per inattivazione metabolica.

In caso di trattamento con diuretici tiazidici, che riducono l'eliminazione urinaria del calcio, è raccomandato il controllo delle concentrazioni sieriche di calcio.

L'uso concomitante di glucocorticosteroidi può ridurre l'effetto della vitamina D<sub>3</sub>.

In caso di trattamento con farmaci contenenti la digitale, la somministrazione orale di calcio combinato con la vitamina D aumenta il rischio di tossicità della digitale (aritmia). È pertanto richiesto lo stretto controllo del medico e, se necessario, il monitoraggio elettrocardiografico e delle concentrazioni sieriche di calcio.

Un concomitante uso di antiacidi contenenti alluminio può interferire con l'efficacia del farmaco, diminuendo l'assorbimento della vitamina D, mentre preparati contenenti magnesio possono esporre al rischio di ipermagnesemia.

Studi sugli animali hanno suggerito un possibile potenziamento dell'azione del warfarin quando somministrato con calciferolo. Sebbene non vi siano simili evidenze con l'impiego di colecalciferolo è opportuno usare cautela quando i due farmaci vengono usati contemporaneamente.

La colestiramina, il colestipolo e l'orlistat riducono l'assorbimento della vitamina D, mentre l'alcolismo cronico diminuisce le riserve di vitamina D nel fegato.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

Nei primi 6 mesi di gravidanza la vitamina D deve essere assunta con cautela per il rischio di effetti teratogeni (vedere paragrafo 4.9).

DIBASE 25.000 U.I. non è raccomandato in gravidanza, a causa della mancanza di dati clinici. Poiché tuttavia la carenza di vitamina D è nociva sia per la madre che per il feto, quando necessario la vitamina D può essere prescritta durante la gravidanza utilizzando dosaggi più bassi.

##### Allattamento

DIBASE 25.000 U.I. non è raccomandato durante l'allattamento, a causa della mancanza di dati clinici.

Quando necessario, la vitamina D può essere prescritta durante l'allattamento utilizzando dosaggi più bassi. Tale supplementazione non sostituisce la somministrazione di vitamina D nel neonato. La vitamina D e i suoi metaboliti si ritrovano nel latte materno. Questo aspetto deve essere preso in considerazione quando si somministra al bambino ulteriore vitamina D.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono disponibili dati sugli effetti del prodotto sulla capacità di guidare. Tuttavia, un effetto su tale capacità è improbabile.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Se la posologia è conforme alle effettive esigenze individuali, DIBASE è ben tollerato, grazie anche alla capacità dell'organismo di accumulare il colecalciferolo nei tessuti adiposi e muscolari (vedere paragrafo 5.2).

Gli effetti indesiderati segnalati con l'uso della vitamina D sono i seguenti:

##### Disturbi del sistema immunitario:

reazioni di ipersensibilità.

##### Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

debolezza, anoressia, sete.

Disturbi psichiatrici:

sonnolenza, stato confusionale.

Patologie del sistema nervoso:

cefalea.

Patologie gastrointestinali:

costipazione, flatulenza, dolore addominale, nausea, vomito, diarrea, gusto metallico, secchezza delle fauci.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

rash, prurito.

Patologie renali e urinarie:

nefrocalcosi, poliuria, polidipsia, insufficienza renale.

Esami diagnostici:

ipercalciuria, ipercalcemia.

**Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Interrompere l'assunzione di DIBASE quando la calcemia supera i 10,6 mg /dl (2,65 mmol/l) o se la calciuria supera 300 mg/24 h negli adulti o 4-6 mg/kg/die nei bambini. Il sovradosaggio si manifesta come ipercalciuria e ipercalcemia, i cui sintomi sono i seguenti: nausea, vomito, sete, polidipsia, poliuria, costipazione e disidratazione.

Sovradosaggi cronici possono portare a calcificazione vascolare e degli organi, come risultato dell'ipercalcemia.

Il sovradosaggio durante i primi 6 mesi di gravidanza può avere effetti tossici nel feto: esiste una correlazione tra eccesso di assunzione o estrema sensibilità materna alla vitamina D durante la gravidanza e ritardo dello sviluppo fisico e mentale del bambino, stenosi aortica sopravvalvolare e retinopatia. L'ipercalcemia materna può anche portare alla soppressione della funzione paratiroidea nei neonati con conseguente ipocalcemia, tetania e convulsioni.

Trattamento in caso di sovradosaggio

Interrompere la somministrazione di DIBASE e procedere alla reidratazione.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Vitamina D e analoghi, colecalciferolo.

Codice ATC: A11CC05

La vitamina D corregge una situazione carenziale della stessa e aumenta l'assorbimento intestinale di calcio.

#### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Come per le altre vitamine liposolubili, l'assorbimento del colecalciferolo a livello intestinale è favorito dalla concomitante assunzione di alimenti contenenti grassi.

Il colecalciferolo è presente nel circolo ematico in associazione a specifiche  $\alpha$ -globuline che lo trasportano al fegato, dove viene idrossilato a 25-idrossi-colecalciferolo. Una seconda idrossilazione avviene nei reni, dove il 25-idrossi-colecalciferolo viene trasformato in 1,25-diidrossi-colecalciferolo, che rappresenta il metabolita attivo della vitamina D responsabile degli effetti sul metabolismo fosfocalcico.

Il colecalciferolo non metabolizzato viene accumulato nei tessuti adiposi e muscolari per essere reso disponibile in funzione del fabbisogno dell'organismo: per questo motivo DIBASE può essere somministrato anche a cadenza settimanale, mensile o annuale. Nei soggetti obesi si riduce la biodisponibilità della vitamina D a causa dell'eccesso di tessuto adiposo.

La vitamina D viene eliminata attraverso le feci e le urine.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi preclinici condotti in varie specie animali dimostrano che gli effetti tossici si verificano nell'animale a dosi nettamente superiori a quelle previste per l'uso terapeutico nell'uomo.

Negli studi di tossicità a dosi ripetute, gli effetti più comunemente riscontrati sono stati: aumento della calciuria, diminuzione della fosfaturia e della proteinuria.

A dosi elevate, è stata osservata ipercalcemia. In una condizione prolungata di ipercalcemia le alterazioni istologiche (calcificazione) più frequenti sono state a carico dei reni, cuore, aorta, testicoli, timo e mucosa intestinale.

Gli studi di tossicità riproduttiva hanno dimostrato che il colecalciferolo non ha effetti nocivi sulla fertilità e riproduzione.

A dosi che sono equivalenti a quelle terapeutiche, il colecalciferolo non ha attività teratogena.

Il colecalciferolo non ha potenziale attività mutagena e carcinogena.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Olio di oliva raffinato.

### 6.2 Incompatibilità

Non sono note eventuali incompatibilità con altri farmaci.

### 6.3 Periodo di validità

2 anni.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 30° C, nella confezione originale per tenere il medicinale al riparo dalla luce.

Non congelare.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Contenitore in vetro ambrato contenente 2,5 ml, chiuso con una capsula in polipropilene. Confezioni da 1, da 2 o da 4 contenitori monodose.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ABIOGEN PHARMA S.p.A. - via Meucci 36 – Ospedaletto - PISA.

## 8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

036635047 "25.000 U.I. /2,5 ml soluzione orale in contenitore monodose", 1  
contenitore monodose in vetro

036635098 "25.000 U.I. /2,5 ml soluzione orale in contenitore monodose", 2  
contenitori monodose in vetro

036635050 "25.000 U.I. /2,5 ml soluzione orale in contenitore monodose", 4  
contenitori monodose in vetro

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE



Data della prima autorizzazione: Ottobre 2005

Data del rinnovo più recente: Ottobre 2010

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

### RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DIBASE 10.000 U.I./ml gocce orali, soluzione

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

10 ml contengono: colecalciferolo (vitamina D<sub>3</sub>) 2,5 mg pari a 100.000 U.I.

1 goccia contiene: 250 U.I. di vitamina D<sub>3</sub>.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

#### 3. FORMA FARMACEUTICA

Gocce orali, soluzione.

#### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

##### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Prevenzione e trattamento della carenza di vitamina D.

##### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Si raccomanda di somministrare DIBASE durante i pasti (vedere paragrafo 5.2).

Prevenzione della carenza di vitamina D: la somministrazione preventiva di DIBASE è consigliata in tutte le condizioni caratterizzate da maggior rischio di carenza o da aumentato fabbisogno. È generalmente riconosciuto che la prevenzione della carenza di vitamina D deve essere effettuata:

- in maniera sistematica nel neonato (in particolare nel prematuro), nel lattante, nella donna in gravidanza (ultimo trimestre) e nella donna che allatta alla fine dell'inverno e in primavera, nel soggetto anziano, eventualmente nel bambino e nell'adolescente se l'esposizione solare è insufficiente;
- nelle seguenti condizioni:

- scarsa esposizione solare o intensa pigmentazione cutanea, regime alimentare squilibrato (povero di calcio, vegetariano, ecc.), patologie dermatologiche estese o malattie granulomatose (tubercolosi, lebbra, ecc.);
- soggetti in trattamento con anticonvulsivanti (barbiturici, fenitoina, primidone);
- soggetti in trattamento con terapie corticosteroidi a lungo termine;
- patologie digestive (malassorbimento intestinale, mucoviscidosi o fibrosi cistica);
- insufficienza epatica.

Trattamento della carenza di vitamina D: la carenza di vitamina D deve essere accertata clinicamente e/o con indagini di laboratorio. Il trattamento è teso a ripristinare i depositi di vitamina D e sarà seguito da una terapia di mantenimento se persiste il rischio di carenza, ad un dosaggio di vitamina D idoneo alla prevenzione (vedi sopra "Prevenzione della carenza di vitamina D"). Nella maggior parte dei casi è consigliabile non superare, in fase di trattamento, una dose cumulativa di 300.000 U.I., salvo diverso parere del medico.

A titolo indicativo si fornisce il seguente schema posologico, da adattare a giudizio del medico sulla base della natura e gravità dello stato carenziale (vedere anche paragrafo 4.4).

### **Popolazione pediatrica (< 18 anni)**

#### Neonati (0-1 anno)

*Prevenzione*: 1-2 gocce (pari a 250-500 U.I. di vitamina D<sub>3</sub>) al giorno.

*Trattamento*: La dose deve essere adeguata a seconda dei livelli sierici di 25-idrossicolecalciferolo (25 (OH) D) che si desiderano raggiungere, della gravità della malattia e della risposta del paziente al trattamento. La dose giornaliera non deve superare le 4 gocce al giorno (pari a 1.000 U.I. di vitamina D<sub>3</sub>).

#### Bambini (1-11 anni)

*Prevenzione*: 1-2 gocce (pari a 250-500 U.I. di vitamina D<sub>3</sub>) al giorno. Dal secondo anno di vita, in caso di fattori di rischio multipli e secondo giudizio del medico, il dosaggio può essere aumentato fino a 3 gocce (pari a 750 U.I. di vitamina D<sub>3</sub> al giorno).

*Trattamento*: La dose deve essere adeguata a seconda dei livelli sierici di 25-idrossicolecalciferolo (25 (OH) D) che si desiderano raggiungere, della gravità della malattia e della risposta del paziente al trattamento. La dose giornaliera non deve superare le 8 gocce al giorno (pari a 2.000 U.I. di vitamina D<sub>3</sub>).

#### Adolescenti (12-17 anni)

*Prevenzione*: 2-4 gocce al giorno (pari a 500-1.000 U.I. di vitamina D<sub>3</sub>).

*Trattamento*: 4-16 gocce al giorno (pari a 1.000-4.000 U.I. di vitamina D<sub>3</sub>). La dose deve essere adeguata a seconda dei livelli sierici di 25-idrossicolecalciferolo (25 (OH) D) che si desidera raggiungere, della gravità della malattia e della risposta del paziente al trattamento.

La dose giornaliera non deve superare le 16 gocce al giorno (pari a 4.000 U.I. di vitamina D<sub>3</sub>).

### **Donne in gravidanza**

3-4 gocce al giorno (pari a 750-1.000 U.I. di vitamina D<sub>3</sub>) nell'ultimo trimestre. Tuttavia, nelle donne considerate carenti di vitamina D può essere necessaria una dose più elevata (fino a 2.000 U.I. al giorno - 8 gocce).

### **Adulti e Anziani**

*Prevenzione*: 3-4 gocce al giorno (pari a 750-1.000 U.I. di vitamina D<sub>3</sub>).

In caso di fattori di rischio multipli, secondo giudizio del medico, il dosaggio può essere aumentato fino a 8 gocce al giorno (pari a 2.000 U.I. di vitamina D<sub>3</sub>).

*Trattamento*:

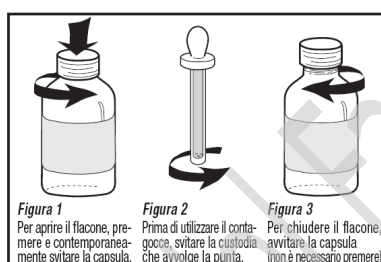
4 gocce (pari a 1000 U.I. di vitamina D<sub>3</sub>) al giorno. Dosi più elevate devono essere adeguate a seconda dei livelli sierici di 25-idrossicolecalciferolo (25 (OH) D) che si desidera raggiungere, della gravità della malattia e della risposta del paziente al trattamento. La dose giornaliera non deve superare le 16 gocce al giorno (pari a 4000 U.I. di vitamina D<sub>3</sub>).

Successivamente, possono essere prese in considerazione dosi più basse, a seconda dei livelli sierici di 25-idrossicolecalciferolo (25OHD) che si desidera raggiungere, della gravità della malattia e della risposta del paziente al trattamento.

Istruzioni per l'uso del flacone con contagocce separato:

La confezione contiene 1 flacone ed un contagocce. Il flacone è dotato di una capsula a prova di bambino. Il contagocce è dotato di una custodia in plastica. Per l'impiego seguire le istruzioni sotto riportate:

- aprire il flacone rimuovendo la capsula nel modo seguente: premere e contemporaneamente svitare (vedi Figura 1);
- svitare la custodia in plastica che avvolge la punta del contagocce (vedi Figura 2);
- inserire il contagocce nel flacone per prelevare il contenuto. Dosare le gocce in un cucchiaino e somministrare per via orale (vedasi "Posologia e modo di somministrazione");
- chiudere il flacone con la capsula (vedi Figura 3).
- riavvitare la custodia in plastica alla punta del contagocce;
- riporre il flacone ed il contagocce nella confezione.



Istruzioni per l'uso del flacone contagocce

La confezione contiene 1 flacone contagocce, chiuso da una capsula a prova di bambino. Per l'impiego seguire le istruzioni sotto riportate:

- aprire il flacone contagocce rimuovendo la capsula nel modo seguente: premere e contemporaneamente svitare;
- capovolgere il flacone contagocce e, mantenendolo in posizione verticale, dosare in un cucchiaino le gocce da somministrare per via orale (vedasi "Posologia e modo di somministrazione");

- chiudere il flacone contagocce;
- riporre il flacone contagocce nella confezione.

#### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipercalcemia, ipercalcuria.

Nefrolitiasi calcica, nefrocalcinosi.

Insufficienza renale grave (Glomerular Filtration Rate, GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafo 4.4).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

In caso di somministrazioni prolungate con alti dosaggi, si consiglia di monitorare il livello sierico di 25-idrossi-colecalciferolo. Interrompere l'assunzione di DIBASE quando il livello sierico di 25-idrossi-colecalciferolo supera i 100 ng/ml (pari a 250 nmol/l).

Pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (GFR >30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> <90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) presentano un alterato metabolismo minerale e della vitamina D nella forma di colecalciferolo, perciò se devono essere trattati con colecalciferolo, è necessario monitorare gli effetti sull'omeostasi di calcio e fosfato. Si deve considerare il rischio di calcificazione dei tessuti molli. Nei pazienti con insufficienza renale grave (GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) la vitamina D nella forma di colecalciferolo non è metabolizzata normalmente: pertanto, per tali pazienti devono essere utilizzate altre forme di vitamina D per mantenere un'adeguata omeostasi di calcio e fosfato. Questi pazienti necessitano di una gestione specialistica appropriata (vedere paragrafo 4.3).

Nei pazienti anziani già in trattamento con glicosidi cardiaci o diuretici è importante monitorare la calcemia e la calciuria. In caso di ipercalcemia o di insufficienza renale, ridurre la dose o interrompere il trattamento.

Per evitare un sovradosaggio, tenere conto della dose totale di vitamina D in caso di associazione con trattamenti contenenti già vitamina D, cibi addizionati con vitamina D o in caso di utilizzo di latte arricchito con vitamina D.

Nei seguenti casi può essere necessario un aumento dei dosaggi rispetto a quelli indicati:

- soggetti in trattamento con anticonvulsivanti o barbiturici (vedere paragrafo 4.5);
- soggetti in trattamento con terapie corticosteroidi (vedere paragrafo 4.5);
- soggetti in trattamento con ipolipidemizzanti quali colestipolo, colestiramina e orlistat (vedere paragrafo 4.5);
- soggetti in trattamento con antiacidi contenenti alluminio (vedere paragrafo 4.5);
- soggetti obesi (vedere paragrafo 5.2);
- patologie digestive (malassorbimento intestinale, mucoviscidosi o fibrosi cistica);
- insufficienza epatica.

Il prodotto deve essere prescritto con cautela a pazienti affetti da sarcoidosi, a causa del possibile incremento del metabolismo della vitamina D nella sua forma attiva. In questi pazienti occorre monitorare il livello del calcio nel siero e nelle urine.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

L'uso concomitante di anticonvulsivanti o barbiturici può ridurre l'effetto della vitamina D<sub>3</sub> per inattivazione metabolica.

In caso di trattamento con diuretici tiazidici, che riducono l'eliminazione urinaria del calcio, è raccomandato il controllo delle concentrazioni sieriche di calcio.

L'uso concomitante di glucocorticosteroidi può ridurre l'effetto della vitamina D<sub>3</sub>.

In caso di trattamento con farmaci contenenti la digitale, la somministrazione orale di calcio combinato con la vitamina D aumenta il rischio di tossicità della digitale (aritmia). È pertanto richiesto lo stretto controllo del medico e, se necessario, il monitoraggio elettrocardiografico e delle concentrazioni sieriche di calcio.

Un concomitante uso di antiacidi contenenti alluminio può interferire con l'efficacia del farmaco, diminuendo l'assorbimento della vitamina D, mentre preparati contenenti magnesio possono esporre al rischio di ipermagnesiemia.

Studi sugli animali hanno suggerito un possibile potenziamento dell'azione del warfarin quando somministrato con calciferolo. Sebbene non vi siano simili evidenze con l'impiego di colecalciferolo è opportuno usare cautela quando i due farmaci vengono usati contemporaneamente.

La colestiramina, il colestipolo e l'orlistat riducono l'assorbimento della vitamina D, mentre l'alcolismo cronico diminuisce le riserve di vitamina D nel fegato.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Nei primi 6 mesi di gravidanza la vitamina D deve essere assunta con cautela per il rischio di effetti teratogeni (vedere paragrafo 4.9).

##### Allattamento

Quando necessario, la vitamina D può essere prescritta durante l'allattamento. Tale supplementazione non sostituisce la somministrazione di vitamina D nel neonato.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono disponibili dati sugli effetti del prodotto sulla capacità di guidare. Tuttavia, un effetto su tale capacità è improbabile.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Se la posologia è conforme alle effettive esigenze individuali, DIBASE è ben tollerato, grazie anche alla capacità dell'organismo di accumulare il colecalciferolo nei tessuti adiposi e muscolari (vedere paragrafo 5.2).

Gli effetti indesiderati segnalati con l'uso della vitamina D sono i seguenti:

Disturbi del sistema immunitario:

reazioni di ipersensibilità.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

debolezza, anoressia, sete.

Disturbi psichiatrici:

sonnolenza, stato confusionale.

Patologie del sistema nervoso:

cefalea.

Patologie gastrointestinali:

costipazione, flatulenza, dolore addominale, nausea, vomito, diarrea, gusto metallico, secchezza delle fauci.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

rash, prurito.

Patologie renali e urinarie:

nefrocalcinosi, poliuria, polidipsia, insufficienza renale.

Esami diagnostici:

ipercalciuria, ipercalcemia.

**Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Interrompere l'assunzione di DIBASE quando la calcemia supera i 10,6 mg /dl (2,65 mmol/l) o se la calciuria supera 300 mg/24 h negli adulti o 4-6 mg/kg/die nei bambini. Il sovradosaggio si manifesta come ipercalciuria e ipercalcemia, i cui sintomi sono i seguenti: nausea, vomito, sete, polidipsia, poliuria, costipazione e disidratazione.

Sovradosaggi cronici possono portare a calcificazione vascolare e degli organi, come risultato dell'ipercalcemia.

Il sovradosaggio durante i primi 6 mesi di gravidanza può avere effetti tossici nel feto: esiste una correlazione tra eccesso di assunzione o estrema sensibilità materna alla vitamina D durante la gravidanza e ritardo dello sviluppo fisico e mentale del bambino, stenosi aortica sopravvalvolare e retinopatia. L'ipercalcemia materna può anche portare alla soppressione della funzione paratiroidea nei neonati con conseguente ipocalcemia, tetania e convulsioni.

Trattamento in caso di sovradosaggio

Interrompere la somministrazione di DIBASE e procedere alla reidratazione.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Vitamina D e analoghi, colecalciferolo.

Codice ATC: A11CC05

La vitamina D corregge una situazione carenziale della stessa e aumenta l'assorbimento intestinale di calcio.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Come per le altre vitamine liposolubili, l'assorbimento del colecalciferolo a livello intestinale è favorito dalla concomitante assunzione di alimenti contenenti grassi.

Il colecalciferolo è presente nel circolo ematico in associazione a specifiche  $\alpha$ -globuline che lo trasportano al fegato, dove viene idrossilato a 25-idrossi-colecalciferolo. Una seconda idrossilazione avviene nei reni, dove il 25-idrossi-colecalciferolo viene trasformato in 1,25-diidrossi-colecalciferolo, che rappresenta il metabolita attivo della vitamina D responsabile degli effetti sul metabolismo fosfocalcico.

Il colecalciferolo non metabolizzato viene accumulato nei tessuti adiposi e muscolari per essere reso disponibile in funzione del fabbisogno dell'organismo: per questo motivo DIBASE può essere somministrato anche a cadenza settimanale, mensile o annuale. Nei soggetti obesi si riduce la biodisponibilità della vitamina D a causa dell'eccesso di tessuto adiposo.

La vitamina D viene eliminata attraverso le feci e le urine.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi preclinici condotti in varie specie animali dimostrano che gli effetti tossici si verificano nell'animale a dosi nettamente superiori a quelle previste per l'uso terapeutico nell'uomo.

Negli studi di tossicità a dosi ripetute, gli effetti più comunemente riscontrati sono stati: aumento della calciuria, diminuzione della fosfaturia e della proteinuria.

A dosi elevate, è stata osservata ipercalcemia. In una condizione prolungata di ipercalcemia le alterazioni istologiche (calcificazione) più frequenti sono state a carico dei reni, cuore, aorta, testicoli, timo e mucosa intestinale.

Gli studi di tossicità riproduttiva hanno dimostrato che il colecalciferolo non ha effetti nocivi sulla fertilità e riproduzione.

A dosi che sono equivalenti a quelle terapeutiche, il colecalciferolo non ha attività teratogena.

Il colecalciferolo non ha potenziale attività mutagena e carcinogena.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Olio di oliva raffinato.

### 6.2 Incompatibilità

Non sono note eventuali incompatibilità con altri farmaci.

### 6.3 Periodo di validità

3 anni a confezionamento integro. Dopo prima apertura del flacone: 5 mesi.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 30° C, nella confezione originale per tenere il medicinale al riparo dalla luce.

Non congelare.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in vetro ambrato contenente 10 ml di soluzione; disponibile nelle confezioni:

- 1 flacone, chiuso con una capsula a prova di bambino in polipropilene, ed 1 contagocce separato;
- 1 flacone contagocce, chiuso con capsula a prova di bambino in polietilene.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ABIOGEN PHARMA S.p.A. - via Meucci 36 – Ospedaletto - PISA.

## 8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

036635011 "10.000 U.I./ml gocce orali, soluzione", flacone con contagocce in vetro da 10 ml

036635326 "10.000 U.I./ml gocce orali, soluzione", flacone contagocce in vetro da 10 ml

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: Ottobre 2005

Data del rinnovo più recente: Ottobre 2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

DIBASE 100.000 U.I. soluzione orale in contenitore monodose

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Un contenitore monodose contiene: colecalciferolo (vitamina D<sub>3</sub>) 2,5 mg pari a 100.000 U.I.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICA**

soluzione orale in contenitore monodose.

soluzione trasparente, chiara incolore o giallo-verdastra.

**4. INFORMAZIONI CLINICHE**

**4.1 Indicazioni terapeutiche**

Trattamento della carenza di vitamina D negli adulti (>18 anni).

**4.2 Posologia e modo di somministrazione**



Trattamento della carenza di vitamina D: la carenza di vitamina D deve essere accertata clinicamente e/o con indagini di laboratorio. Il trattamento è teso a ripristinare i depositi di vitamina D e sarà seguito da una terapia di mantenimento se persiste il rischio di carenza, ad un dosaggio di vitamina D idoneo alla prevenzione, secondo il parere del medico. Nella maggior parte dei casi è consigliabile non superare, in fase di trattamento, una dose cumulativa di 300.000 U.I., salvo diverso parere del medico.

A titolo indicativo si fornisce il seguente schema posologico, da adattare a giudizio del medico sulla base della natura e gravità dello stato carenziale (vedere anche paragrafo 4.4).

#### Posologia

*Dosaggio raccomandato:* 1 contenitore monodose (pari a 100.000 U.I. di vitamina D<sub>3</sub>) ogni 2 settimane per 6 settimane (pari ad un massimo di 3 dosi nelle 6 settimane). Successivamente, possono essere prese in considerazione dosi più basse, a seconda dei livelli sierici di 25-idrossicolecalciferolo (25OHD) che si desidera raggiungere, della gravità della malattia e della risposta del paziente al trattamento.

#### *Popolazione pediatrica*

DIBASE 100.000 U.I. soluzione orale in contenitore monodose non è raccomandato nei neonati, nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni, a causa della mancanza di dati clinici.

#### **Donne in gravidanza**

DIBASE 100.000 U.I. soluzione orale in contenitore monodose non è raccomandato in gravidanza, a causa della mancanza di dati clinici (vedere paragrafo 4.6).

#### **Compromissione renale**

In pazienti con compromissione renale da lieve a moderata: non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio. Il colecalciferolo non deve essere somministrato a pazienti con grave compromissione renale.

#### Modo di somministrazione

Si raccomanda di somministrare DIBASE durante i pasti (vedere paragrafo 5.2). Il paziente deve assicurarsi di assumere l'intera dose.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipercalcemia, ipercalcemia.

Nefrolitiasi calcica, nefrocalcinosi.

Insufficienza renale grave (Glomerular Filtration Rate, GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafo 4.4).

Ipervitaminosi D.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

In caso di somministrazioni prolungate con alti dosaggi, si consiglia di monitorare il livello sierico di 25-idrossi-colecalciferolo. Interrompere l'assunzione di DIBASE quando il livello sierico di 25-idrossi-colecalciferolo supera i 100 ng/ml (pari a 250 nmol/l).

Pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (GFR >30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> <90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) presentano un alterato metabolismo minerale e della vitamina D nella forma di colecalciferolo, perciò se devono essere trattati con colecalciferolo, è necessario monitorare gli effetti sull'omeostasi di calcio e fosfato. Si deve considerare il rischio di calcificazione dei tessuti molli. Nei pazienti con insufficienza renale grave (GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) la vitamina D nella forma di colecalciferolo non è metabolizzata normalmente: pertanto, per tali pazienti devono essere utilizzate altre forme di vitamina D per mantenere un'adeguata omeostasi di calcio e fosfato. Questi pazienti necessitano di una gestione specialistica appropriata (vedere paragrafo 4.3).

Nei pazienti anziani già in trattamento con glicosidi cardiaci o diuretici è importante monitorare la calcemia e la calciuria (vedere paragrafo 4.5). In caso di ipercalcemia o di insufficienza renale, ridurre la dose o interrompere il trattamento.

Per evitare un sovradosaggio, tenere conto della dose totale di vitamina D in caso di associazione con trattamenti contenenti già vitamina D, cibi addizionati con vitamina D o in caso di utilizzo di latte arricchito con vitamina D.

Nei seguenti casi può essere necessario un aumento dei dosaggi rispetto a quelli indicati:

- soggetti in trattamento con anticonvulsivanti o barbiturici (vedere paragrafo 4.5);
- soggetti in trattamento con terapie corticosteroidi (vedere paragrafo 4.5);
- soggetti in trattamento con ipolipidemizzanti quali colestipolo, colestiramina e orlistat (vedere paragrafo 4.5);
- soggetti in trattamento con antiacidi contenenti alluminio (vedere paragrafo 4.5);
- soggetti obesi (vedere paragrafo 5.2);
- patologie digestive (malassorbimento intestinale, mucoviscidosi o fibrosi cistica);
- insufficienza epatica.

Il prodotto deve essere prescritto con cautela a pazienti affetti da sarcoidosi, a causa del possibile incremento del metabolismo della vitamina D nella sua forma attiva. In questi pazienti occorre monitorare il livello del calcio nel siero e nelle urine.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

L'uso concomitante di anticonvulsivanti (come fenitoina) o barbiturici (e probabilmente di altri medicinali induttori degli enzimi epatici) può ridurre l'effetto della vitamina D per inattivazione metabolica.

In caso di trattamento con diuretici tiazidici, che riducono l'eliminazione urinaria del calcio, è raccomandato il controllo delle concentrazioni sieriche di calcio.

L'uso concomitante di glucocorticosteroidi può ridurre l'effetto della vitamina D.

In caso di trattamento con farmaci contenenti la digitale, la somministrazione orale di calcio combinato con la vitamina D aumenta il rischio di tossicità della digitale (aritmia). È pertanto richiesto lo stretto controllo del medico e, se necessario, il monitoraggio elettrocardiografico e delle concentrazioni sieriche di calcio.

Un concomitante uso di antiacidi contenenti alluminio può interferire con l'efficacia del farmaco, diminuendo l'assorbimento della vitamina D, mentre preparati contenenti magnesio possono esporre al rischio di ipermagnesiemia. Si raccomanda pertanto il monitoraggio dei livelli di magnesio.

Studi sugli animali hanno suggerito un possibile potenziamento dell'azione del warfarin quando somministrato con calciferolo. Sebbene non vi siano simili evidenze con l'impiego di colecalciferolo è opportuno usare cautela quando i due farmaci vengono usati contemporaneamente.

La colestiramina, il colestipolo e l'orlistat riducono l'assorbimento della vitamina D, mentre l'alcolismo cronico diminuisce le riserve di vitamina D nel fegato.

L'agente citotossico actinomicina e gli agenti imidazolici antifungini interferiscono con l'attività della vitamina D inibendo la conversione della 25-idrossivitamina D in 1,25-diidrossivitamina D da parte dell'enzima renale, 25-idrossivitamina D-1-idrossilasi.

Il ketoconazolo può, inoltre, inibire gli enzimi epatici di sintesi e catabolismo della vitamina D. Riduzioni della concentrazione sierica di vitamina D sono state osservate a seguito della somministrazione di dosi tra 300 e 1200 mg/die di ketoconazolo in soggetti sani. Tuttavia, studi di interazione tra ketoconazolo e Vitamina D non sono stati effettuati in vivo.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Nei primi 6 mesi di gravidanza la vitamina D deve essere assunta con cautela per il rischio di effetti teratogeni (vedere paragrafo 4.9).

DIBASE 100.000 U.I. soluzione orale in contenitore monodose non è raccomandato in gravidanza, a causa della mancanza di dati clinici. Poiché tuttavia la carenza di vitamina D è nociva sia per la madre che per il feto, quando necessario la vitamina D può essere prescritta durante la gravidanza utilizzando dosaggi più bassi.

##### Allattamento

A questi dosaggi DIBASE non è raccomandato durante l'allattamento, a causa della mancanza di dati clinici.

Quando necessario, la vitamina D può essere prescritta durante l'allattamento, utilizzando dosaggi più bassi. Tale supplementazione non sostituisce la somministrazione di vitamina D nel neonato. La vitamina D e i suoi metaboliti si ritrovano nel latte materno. Questo aspetto deve essere preso in considerazione quando si somministra al bambino ulteriore vitamina D.

#### Fertilità

Non ci sono dati relativi agli effetti del colecalciferolo sulla fertilità.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono disponibili dati sugli effetti del prodotto sulla capacità di guidare. Tuttavia, un effetto su tale capacità è improbabile.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Se la posologia è conforme alle effettive esigenze individuali, DIBASE è ben tollerato, grazie anche alla capacità dell'organismo di accumulare il colecalciferolo nei tessuti adiposi e muscolari (vedere paragrafo 5.2).

Gli effetti indesiderati segnalati con l'uso della vitamina D sono riportati di seguito:

Le frequenze stimate degli eventi si basano sulla seguente convenzione: Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), Molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<i>Frequenza</i>	comune	Non comune	Raro	Molto Raro	non nota
<i>Classificazione per sistemi e organi</i>					
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Ipercalcemia [secondaria a ipervitaminosi, che può manifestarsi solo in caso di sovradosaggio o in seguito ad un uso prolungato e incontrollato (vedere paragrafo 4.9)]	appetito ridotto, sete.		olidipsia
Disturbi psichiatrici			sonnolenza, stato confusionale		
Patologie del sistema nervoso					cefalea
Patologie gastrointestinali			Stipsi, Flatulenza, dolore addominale, nausea, diarrea		Vomito, disgeusia, bocca secca
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Eruzione cutanea, prurito, orticaria		
Patologie renali e urinarie		ipercalciuria,			nefrocalcinosi, poliuria, insufficienza renale
Patologie generali e		Astenia			

condizioni relative alla sede di somministrazione					
---	--	--	--	--	--

### ***Segnalazione delle reazioni avverse sospette***

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## **4.9 Sovradosaggio**

Un sovradosaggio acuto o cronico di vitamina D può causare ipercalcemia.

Interrompere l'assunzione di DIBASE quando la calcemia supera i 10,6 mg /dl (2,65 mmol/l) o se la calciuria supera 300 mg/24 h negli adulti o 4-6 mg/kg/die nei bambini. Il sovradosaggio si manifesta come ipercalcemia e ipercalcemia, i cui sintomi sono i seguenti: nausea, vomito, sete, polidipsia, poliuria, costipazione e disidratazione.

Sovradosaggi cronici possono portare a calcificazione vascolare e degli organi, come risultato dell'ipercalcemia.

### Trattamento in caso di sovradosaggio

Interrompere la somministrazione di DIBASE e procedere alla reidratazione.

È possibile somministrare diuretici dell'ansa (es. furosemide) al fine di assicurare un'adeguata diuresi.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Vitamina D e analoghi, colecalciferolo.

Codice ATC: A11CC05

La vitamina D corregge una situazione carenziale della stessa e aumenta l'assorbimento intestinale di calcio, l'incorporazione del calcio nell'osteide ed il rilascio di calcio dal tessuto osseo. A livello dell'intestino tenue promuove l'assorbimento del calcio e stimola il trasporto attivo e passivo del fosfato. Nel rene inibisce l'escrezione di calcio e fosfato, promuovendo il riassorbimento tubulare. Inibisce direttamente la produzione di paratormone (PTH), che viene ulteriormente ridotta dall'aumento della calcemia.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Come per le altre vitamine liposolubili, l'assorbimento del colecalciferolo a livello intestinale è favorito dalla concomitante assunzione di alimenti contenenti grassi.

Il colecalciferolo è presente nel circolo ematico in associazione a specifiche  $\alpha$ -globuline che lo trasportano al fegato, dove viene idrossilato a 25-idrossi-colecalciferolo. Una seconda idrossilazione avviene nei reni, dove il 25-idrossi-colecalciferolo viene trasformato in 1,25-diidrossi-colecalciferolo, che rappresenta il metabolita attivo della vitamina D responsabile degli effetti sul metabolismo fosfocalcico.

Il colecalciferolo non metabolizzato viene accumulato nei tessuti adiposi e muscolari per essere reso disponibile in funzione del fabbisogno dell'organismo: per questo motivo DIBASE può essere somministrato anche a cadenza settimanale o mensile. Nei soggetti obesi si riduce la biodisponibilità della vitamina D a causa dell'eccesso di tessuto adiposo.

La vitamina D viene eliminata attraverso le feci e le urine.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Gli studi preclinici condotti in varie specie animali dimostrano che gli effetti tossici si verificano nell'animale a dosi nettamente superiori a quelle previste per l'uso terapeutico nell'uomo.

Negli studi di tossicità a dosi ripetute, gli effetti più comunemente riscontrati sono stati: aumento della calciuria, diminuzione della fosfaturia e della proteinuria.

A dosi elevate, è stata osservata ipercalcemia. In una condizione prolungata di ipercalcemia le alterazioni istologiche (calcificazione) più frequenti sono state a carico dei reni, cuore, aorta, testicoli, timo e mucosa intestinale.

Gli studi di tossicità riproduttiva hanno dimostrato che il colecalciferolo non ha effetti nocivi sulla fertilità e riproduzione.

A dosi che sono equivalenti a quelle terapeutiche, il colecalciferolo non ha attività teratogena.

Il colecalciferolo non ha potenziale attività mutagena e carcinogena.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

olio di oliva raffinato.

### **6.2 Incompatibilità**

Non sono note eventuali incompatibilità con altri medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura non superiore ai 25° C, nella confezione originale per tenere il medicinale al riparo dalla luce.

Non congelare.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone in vetro ambrato contenente 2,5 ml, chiuso con una capsula in polipropilene. Confezioni da 1, da 2 o da 4 contenitori monodose.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

ABIOTEN PHARMA S.P.A. - Via Meucci, 36 – Ospedaletto – Pisa

## **8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

036635136 “100.000 U.I. soluzione orale contenitore monodose”, 1 flacone in vetro da 2,5 ml

036635148 “100.000 U.I. soluzione orale in contenitore monodose”, 2 flaconi in vetro da 2,5 ml

036635151 “100.000 U.I. soluzione orale in contenitore monodose”, 4 flaconi in vetro da 2,5 ml

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 14/08/2020

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Dibase 25.000 U.I. capsule rigide

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

1 capsula contiene: colecalciferolo (vitamina D<sub>3</sub>) 0,625 mg pari a 25.000 U.I.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Capsula rigida.

Corpo trasparente e testa bianca, con banda di sigillatura verde.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Prevenzione della carenza di Vitamina D nell'adulto nei soli casi in cui l'aderenza terapeutica non sia ottenuta mediante la somministrazione giornaliera di bassi dosaggi di colecalciferolo.

Trattamento della carenza di vitamina D nell'adulto.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Prevenzione della carenza di vitamina D

La somministrazione preventiva di Dibase 25.000 U.I. è consigliata per gli adulti in tutte le condizioni caratterizzate da maggior rischio di carenza o da aumentato fabbisogno. È generalmente riconosciuto che la prevenzione della carenza di vitamina D deve essere effettuata:

- nel soggetto anziano;
- nelle seguenti condizioni:
  - esposizione solare insufficiente (e.g. soggetti confinati, soggetti ricoverati in ospedale o in strutture assistenziali) o inefficace (e.g. uso di indumenti protettivi, uso di filtri/schermi solari);
  - intensa pigmentazione cutanea;
  - regimi alimentari particolari (poveri di calcio, vegetariani, privi di lattosio, ecc.);
  - patologie dermatologiche estese o malattie granulomatose (tubercolosi, lebbra, ecc.);
  - soggetti in trattamento con anticonvulsivanti (barbiturici, fenitoina, primidone);
  - soggetti in trattamento con terapie corticosteroidi a lungo termine;
  - patologie dell'apparato digerente (e.g. malassorbimento intestinale, mucoviscidosi o fibrosi cistica, morbo celiaco);
  - insufficienza epatica.

#### Trattamento della carenza di vitamina D

La carenza di vitamina D deve essere accertata clinicamente e/o con indagini di laboratorio. Il trattamento è teso a ripristinare i depositi di vitamina D e sarà seguito da una terapia di mantenimento se persiste il rischio di carenza, ad un dosaggio di vitamina D idoneo, secondo il parere del medico. Nella maggior parte dei casi è consigliabile non superare, in fase di trattamento, una dose cumulativa di 300.000 U.I., salvo diverso parere del medico.

A titolo indicativo si fornisce il seguente schema posologico, da adattare a giudizio del medico sulla base della natura e gravità dello stato carenziale (vedere anche paragrafo 4.4).

#### Posologia

- Prevenzione  
1 capsula (pari a 25.000 U.I. di vitamina D<sub>3</sub>) una volta al mese.
- Trattamento  
1 capsula (pari a 25.000 U.I. di vitamina D<sub>3</sub>) una volta a settimana per 8-12 settimane.

Successivamente, possono essere prese in considerazione dosi più basse, a seconda dei livelli sierici di 25-idrossicolecalciferolo (25OHD) che si desidera raggiungere, della gravità della malattia e della risposta del paziente al trattamento.

#### **Anziani**

Nei pazienti anziani in trattamento con glicosidi cardiaci o diuretici è importante monitorare la calcemia e la calciuria. In caso di ipercalcemia ridurre la dose o interrompere il trattamento (vedere paragrafo 4.4).



### ***Popolazione pediatrica***

Dibase 25.000 U.I. non è raccomandato nei neonati, nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni, per la mancanza di dati clinici.

### ***Gravidanza e allattamento***

Dibase 25.000 U.I. non è raccomandato in gravidanza e durante l'allattamento con latte materno per la mancanza di dati clinici (vedere paragrafo 4.6).

### ***Insufficienza renale***

In pazienti con compromissione renale da lieve a moderata: non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio. Il colecalciferolo non deve essere somministrato a pazienti con grave compromissione renale (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

### ***Insufficienza epatica***

Per questi soggetti ad alto rischio di carenza può essere necessario un aumento del dosaggio (vedere paragrafo 4.4).

### **Modo di somministrazione**

Per uso orale.

La capsula rigida deve essere ingerita intera, non deve essere masticata o aperta.

Si raccomanda di somministrare Dibase durante i pasti (vedere paragrafo 5.2).

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipercalcemia, ipercalcemia.

Nefrolitiasi calcica, nefrocalcinosi.

Insufficienza renale grave (Glomerular Filtration Rate, GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)

Ipervitaminosi D.

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

In caso di somministrazioni prolungate con alti dosaggi, si consiglia di monitorare il livello sierico di 25-idrossi-colecalciferolo. Interrompere l'assunzione di Dibase quando il livello sierico di 25-idrossi-colecalciferolo supera i 100 ng/ml (pari a 250 nmol/l).

Pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (GFR >30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> <90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) presentano un alterato metabolismo minerale e della vitamina D nella forma di colecalciferolo, perciò se devono essere trattati con colecalciferolo, è necessario monitorare gli effetti sull'omeostasi di calcio e fosfato. Si deve considerare il rischio di calcificazione dei tessuti molli. Nei pazienti con insufficienza renale grave (GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) la vitamina D nella forma di colecalciferolo non è metabolizzata normalmente: pertanto, per tali pazienti devono essere utilizzate altre forme di vitamina D per mantenere un'adeguata omeostasi di calcio e fosfato. Questi pazienti necessitano di una gestione specialistica appropriata (vedere paragrafo 4.3).

Nei pazienti anziani già in trattamento con glicosidi cardiaci o diuretici è importante monitorare la calcemia e la calciuria (vedere paragrafo 4.5). In caso di ipercalcemia, ridurre la dose o interrompere il trattamento.

Per evitare un sovradosaggio, tenere conto della dose totale di vitamina D in caso di associazione con trattamenti contenenti già vitamina D, cibi addizionati con vitamina D o in caso di utilizzo di latte arricchito con vitamina D.

Nei seguenti casi può essere necessario un aumento dei dosaggi rispetto a quelli indicati:

- soggetti in trattamento con anticonvulsivanti o barbiturici (vedere paragrafo 4.5);
- soggetti in trattamento con terapie corticosteroidi (vedere paragrafo 4.5);
- soggetti in trattamento con ipolipidizzanti quali colestipolo, colestiramina (vedere paragrafo 4.5);
- soggetti in trattamento con farmaci che riducono l'assorbimento dei grassi (orlistat, vedere paragrafo 4.5);

- soggetti in trattamento con antiacidi contenenti alluminio (vedere paragrafo 4.5);
- soggetti obesi (vedere paragrafo 5.2);
- patologie digestive (malassorbimento intestinale, mucoviscidosi o fibrosi cistica, morbo celiaco);
- patologie dermatologiche estese;
- insufficienza epatica.

Il prodotto deve essere prescritto con cautela a pazienti affetti da sarcoidosi, a causa del possibile incremento del metabolismo della vitamina D nella sua forma attiva. In questi pazienti occorre monitorare il livello del calcio nel siero e nelle urine.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

In caso di trattamento concomitante con farmaci contenenti la **digitale e altri glicosidi cardiaci**, la somministrazione orale di calcio combinato con la vitamina D può aumentare il rischio di tossicità della digitale (aritmia). È pertanto richiesto lo stretto controllo del medico e, se necessario, il monitoraggio elettrocardiografico e delle concentrazioni sieriche di calcio. Nei pazienti trattati con glicosidi cardiaci, è necessario ridurre la dose o sospendere il trattamento se la calciuria risulta essere maggiore di 300 ng/24 h (vedere paragrafo 4.4).

Studi sugli animali hanno suggerito un possibile potenziamento dell'azione del **warfarin** quando somministrato con ergocalciferolo. Sebbene non vi siano simili evidenze con l'impiego di colecalciferolo è opportuno usare cautela quando i due farmaci vengono usati contemporaneamente.

In caso di trattamento concomitante con **diuretici tiazidici**, che riducono l'eliminazione urinaria del calcio, è raccomandato il controllo delle concentrazioni sieriche di calcio.

L'effetto della vitamina D<sub>3</sub> può essere ridotto dall'uso concomitante di:

- **anticonvulsivanti** (es. *carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, primidone*) o **barbiturici**, per inattivazione metabolica;
- **corticosteroidi**;
- **alcuni antibatterici** (es. *rifampicina, isoniazide*).

L'effetto della vitamina D è diminuito dall'uso concomitante di:

- **antiacidi contenenti alluminio**;
- ipolipidemizzanti, quali *colestiramina, colestipolo*;
- **orlistat**.

Un uso concomitante di **preparati contenenti magnesio** può esporre al rischio di ipermagnesiemia.

L'agente citotossico **actinomicina** e gli **agenti imidazolici antifungini** interferiscono con l'attività della vitamina D<sub>3</sub> inibendo la conversione della 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> in 1,25-diidrossivitamina D<sub>3</sub> da parte dell'enzima renale, 25-idrossivitamina D-1-idrossilasi.

Il ketoconazolo può, inoltre, inibire gli enzimi epatici di sintesi e catabolismo della vitamina D. Riduzioni della concentrazione sierica di vitamina D sono state osservate a seguito della somministrazione di dosi tra 300 e 1200 mg/die di ketoconazolo in soggetti sani. Tuttavia, studi di interazione tra ketoconazolo e Vitamina D non sono stati effettuati in vivo.

L'**alcolismo cronico** diminuisce le riserve di vitamina D nel fegato.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

Nei primi 6 mesi di gravidanza la vitamina D deve essere assunta con cautela per il rischio di effetti teratogeni.

DIBASE 25.000 U.I. capsule rigide non è raccomandato in gravidanza, a causa della mancanza di dati clinici. Poiché tuttavia la carenza di vitamina D è nociva sia per la madre che per il feto, quando necessario la vitamina D può essere prescritta durante la gravidanza utilizzando dosaggi più bassi.

#### Allattamento

DIBASE 25.000 U.I. capsule rigide non è raccomandato durante l'allattamento, a causa della mancanza di dati clinici.

Quando necessario, la vitamina D può essere prescritta durante l'allattamento utilizzando dosaggi più bassi. Tale supplementazione non sostituisce la somministrazione di vitamina D nel neonato.

La vitamina D e i suoi metaboliti si ritrovano nel latte materno. Questo aspetto deve essere preso in considerazione quando si somministra al bambino ulteriore vitamina D.

#### Fertilità

Non ci sono dati relativi agli effetti del colecalciferolo sulla fertilità. Non sono stati riportati comunque eventi avversi sulla fertilità per concentrazioni sieriche di vitamina D che rientrano nel limite di normalità.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono disponibili dati sugli effetti del prodotto sulla capacità di guidare. Tuttavia, un effetto su tale capacità è improbabile.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Se la posologia è conforme alle effettive esigenze individuali, Dibase è ben tollerato, grazie anche alla capacità dell'organismo di accumulare il colecalciferolo nei tessuti adiposi e muscolari (vedere paragrafo 5.2).

Gli effetti indesiderati segnalati con l'uso della vitamina D sono riportati di seguito:

Le frequenze stimate degli eventi si basano sulla seguente convenzione: Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), Molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<i>Frequenza</i>	<b>non comune</b>	<b>raro</b>	<b>molto raro</b>	<b>non nota</b>
<b><i>Classificazione per sistemi e organi</i></b>				
Disturbi del sistema immunitario		reazioni di ipersensibilità.		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		debolezza, anoressia, sete.		
Disturbi psichiatrici		sonnolenza, stato confusionale.		
Patologie del sistema nervoso				cefalea.
Patologie gastrointestinali		costipazione, flatulenza, dolore addominale, nausea, diarrea.		vomito, gusto metallico, secchezza delle fauci.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		rash, prurito, orticaria.		
Patologie renali e urinarie				nefrocalcinosi, poliuria, polidipsia,

				insufficienza renale.
Esami diagnostici	ipercalciuria, ipercalcemia			
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	astenia.			

#### ***Segnalazione delle reazioni avverse sospette***

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Interrompere l'assunzione di Dibase quando la calcemia supera i 10,6 mg/dl (2,65 mmol/l) o se la calciuria supera 300 mg/24 h negli adulti o 4-6 mg/kg/die nei bambini. Il sovradosaggio si manifesta come ipercalciuria e ipercalcemia, i cui sintomi sono i seguenti: nausea, vomito, sete, polidipsia, poliuria, costipazione e disidratazione.

Sovradosaggi cronici possono portare a calcificazione vascolare e degli organi, come risultato dell'ipercalcemia.

Il sovradosaggio durante i primi 6 mesi di gravidanza può avere effetti tossici nel feto: esiste una correlazione tra eccesso di assunzione o estrema sensibilità materna alla vitamina D durante la gravidanza e ritardo dello sviluppo fisico e mentale del bambino, stenosi aortica sopravvalvolare e retinopatia. L'ipercalcemia materna può anche portare alla soppressione della funzione paratiroidea nei neonati con conseguente ipocalcemia, tetania e convulsioni.

#### Trattamento in caso di sovradosaggio

Interrompere la somministrazione di Dibase e procedere alla reidratazione.

È possibile somministrare diuretici dell'ansa (es. furosemide) al fine di assicurare un'adeguata diuresi.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Vitamina D e analoghi, colecalciferolo.

Codice ATC: A11CC05

L'attività farmacodinamica della vitamina D<sub>3</sub>, proveniente in larga parte da sintesi cutanea e/o in minima entità da assorbimento intestinale conseguente ad assunzione di alimenti e/o di supplementi, deriva dalla trasformazione enzimatica, soprattutto a livello renale, del calcifediolo (25(OH)D<sub>3</sub>, 25-idrossivitamina D<sub>3</sub>), metabolita che si produce in gran parte a livello epatico, in calcitriolo (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, 1,25 diidrossivitamina D<sub>3</sub>), il metabolita attivo.

L'attività della vitamina D è a livello del metabolismo fosfo-calcico. In questo caso, la vitamina D agisce congiuntamente all'ormone paratiroideo PTH e la loro attività ormonale ha il fine di mantenere l'omeostasi del calcio e del fosforo nella circolazione.

Nell'uomo, infatti, il calcio sierico è mantenuto in un intervallo ristretto di concentrazioni, tra 2,45 e 2,65 mmol/L. Quando la concentrazione ematica del calcio è inferiore ai livelli fisiologici, vengono attuati una serie di eventi anti-ipocalcemicici per riportarla entro il range di normalità. Ciò si esplica su tre distretti specifici dell'organismo: rene, osso ed intestino. A livello del rene, il PTH stimola da una parte il riassorbimento tubulare del calcio e dall'altra la conversione del calcifediolo in calcitriolo nei tubuli prossimali. Sul tessuto osseo il calcitriolo agisce congiuntamente al PTH, regolando opportunamente il turnover osseo. In caso di ipocalcemia, aumenta l'espressione degli osteoclasti che porta alla degradazione del collagene e alla liberazione del calcio e del fosforo nel micro-ambiente e nel circolo ematico.

A livello dell'intestino tenue il calcitriolo, la cui conversione da calcifediolo è promossa dal PTH tramite l'attivazione dell'enzima 1 $\alpha$ -idrossilasi, aumenta l'assorbimento di calcio e fosforo. Il sistema poi si

autoregola in modo che, una volta che il calcio sia tornato nel *range* di normalità, non si determini uno stato di ipercalcemia. Il calcitriolo, infatti, da una parte inibisce l'attività enzimatica 1 $\alpha$ -idrossilasi e dall'altra sopprime l'attività delle paratiroidi, inibendo la proliferazione delle cellule paratiroidi e la loro secrezione di PTH. Inoltre, il calcitriolo si autoregola stimolando la espressione di enzimi che lo trasformano in metaboliti inattivi che vengono escreti nella bile.

La carenza di vitamina D comporta alterazioni del metabolismo dell'osso, che si traducono in patologie come il rachitismo nel bambino e l'osteomalacia nell'adulto, entrambe causate da una mineralizzazione insufficiente dell'osso. Nello stato carenziale, infatti, si determina una riduzione della concentrazione ematica di calcio che induce un aumento del PTH, il quale mobilita il calcio e il fosforo dal tessuto osseo. In questo modo, si mantiene una calcemia adeguata ma compaiono alterazioni secondarie come le alterazioni scheletriche tipiche del rachitismo/osteomalacia, ipofosforemia (il PTH riduce il riassorbimento renale del fosforo) e l'elevazione della fosfatemia alcalina.

La carenza di vitamina D, inoltre, è un fattore di rischio dell'osteoporosi e delle fratture osteoporotiche, e, se non opportunamente corretta, può determinare il fallimento delle terapie con farmaci antiassorbitivi nell'osteoporosi.

La somministrazione di vitamina D corregge una situazione carenziale della stessa: aumenta l'assorbimento intestinale di calcio e il suo riassorbimento a livello renale, e, riducendo la secrezione dell'ormone paratiroideo (PTH), inibisce gli effetti dell'iperparatiroidismo secondario.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

La vitamina D<sub>3</sub>, liposolubile, è assorbita attraverso l'intestino tenue in presenza di acidi biliari con l'aiuto di micelle e passa nel sangue attraverso la circolazione linfatica. L'assorbimento del colecalciferolo a livello intestinale è favorito dalla concomitante assunzione di alimenti contenenti grassi.

### Distribuzione

Il colecalciferolo è presente nel circolo ematico in associazione a specifiche  $\alpha$ -globuline che lo trasportano al fegato, dove viene idrossilato a 25-idrossi-colecalciferolo.

Il colecalciferolo non metabolizzato viene accumulato nei tessuti adiposi e muscolari per essere reso disponibile in funzione del fabbisogno dell'organismo: per questo motivo Dibase può essere somministrato anche a cadenza settimanale o mensile. Nei soggetti obesi si riduce la biodisponibilità della vitamina D a causa dell'eccesso di tessuto adiposo.

### Biotrasformazione

La vitamina D<sub>3</sub> è rapidamente metabolizzata per idrossilazione a 25-idrossivitamin D<sub>3</sub> nel fegato, e successivamente metabolizzata a 1,25-diidrossivitamin D<sub>3</sub>, che rappresenta la forma biologicamente attiva, nei reni. Una ulteriore idrossilazione avviene prima dell'eliminazione. Una piccola percentuale di vitamina D<sub>3</sub> subisce glucuronidazione prima dell'eliminazione.

### Eliminazione

La vitamina D<sub>3</sub> e i suoi metaboliti sono escreti attraverso le feci e le urine.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi preclinici condotti in varie specie animali dimostrano che gli effetti tossici si verificano nell'animale a dosi nettamente superiori a quelle previste per l'uso terapeutico nell'uomo.

Negli studi di tossicità a dosi ripetute, gli effetti più comunemente riscontrati sono stati: aumento della calciuria, diminuzione della fosfaturia e della proteinuria.

A dosi elevate, è stata osservata ipercalcemia. In una condizione prolungata di ipercalcemia le alterazioni istologiche (calcificazione) più frequenti sono state a carico dei reni, cuore, aorta, testicoli, timo e mucosa intestinale.

Gli studi di tossicità riproduttiva hanno dimostrato che il colecalciferolo non ha effetti nocivi sulla fertilità e riproduzione.

A dosi che sono equivalenti a quelle terapeutiche, il colecalciferolo non ha attività teratogena.

Il colecalciferolo non ha potenziale attività mutagena e carcinogena.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Olio di oliva raffinato, gelatina, titanio diossido (E171), ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro nero (E172).

### **6.2 Incompatibilità**

Non sono note eventuali incompatibilità con altri farmaci.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.  
Non congelare.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister di Al-PVC/PVDC in scatola di cartone. Confezioni da 1, 2, 4, 8 o 12 capsule.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

ABIOGEN PHARMA S.p.A. - via Meucci 36 – Ospedaletto – PISA, Italia

## **8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

036635199- "25.000 U.I. capsule rigide" 1 capsula in blister Al-Pvc/Pvdc

036635201- "25.000 U.I. capsule rigide" 2 capsule in blister Al-Pvc/Pvdc

036635213- "25.000 U.I. capsule rigide" 4 capsule in blister Al-Pvc/Pvdc

036635264- "25.000 U.I. capsule rigide" 8 capsule in blister Al-Pvc/Pvdc

036635276- "25.000 U.I. capsule rigide" 12 capsule in blister Al-Pvc/Pvdc

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 22/12/2021

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dibase 50.000 U.I. capsule rigide  
Dibase 100.000 U.I. capsule rigide

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

*Dibase 50.000 U.I. capsule rigide*

1 capsula contiene: colecalciferolo (vitamina D<sub>3</sub>) 1,25 mg pari a 50.000 U.I.

*Dibase 100.000 U.I. capsule rigide*

1 capsula contiene: colecalciferolo (vitamina D<sub>3</sub>) 2,5 mg pari a 100.000 U.I.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

*Dibase 50.000 U.I. capsule rigide*

Corpo trasparente e testa bianca, con banda di sigillatura rossa.

*Dibase 100.000 U.I. capsule rigide*

Corpo trasparente e testa bianca, con banda di sigillatura marrone.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della carenza di vitamina D negli adulti (> 18 anni).

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

La carenza di vitamina D deve essere accertata clinicamente e/o con indagini di laboratorio. Il trattamento è teso a ripristinare i depositi di vitamina D e sarà seguito da una terapia di mantenimento se persiste il rischio di carenza ad un dosaggio di vitamina D idoneo, secondo il parere del medico. Nella maggior parte dei casi è consigliabile non superare, in fase di trattamento, una dose cumulativa di 300.000 U.I., salvo diverso parere del medico.

A titolo indicativo si fornisce il seguente schema posologico, da adattare a giudizio del medico sulla base della natura e gravità dello stato carenziale (vedere anche paragrafo 4.4).

##### Posologia

*Dibase 50.000 U.I. capsule rigide:* 1 capsula (pari a 50.000 U.I. di vitamina D<sub>3</sub>) una volta alla settimana fino ad un massimo di 6 settimane.

*Dibase 100.000 U.I. capsule rigide:* 1 capsula (pari a 100.000 U.I. di vitamina D<sub>3</sub>) una volta al mese fino ad un massimo di 3 mesi.

Successivamente, possono essere prese in considerazione dosi più basse, a seconda dei livelli sierici di 25-idrossicolecalciferolo (25OHD) che si desidera raggiungere, della gravità della malattia e della risposta del paziente al trattamento.

##### **Anziani**

Nei pazienti anziani in trattamento con glicosidi cardiaci o diuretici è importante monitorare la calcemia e la calciuria. In caso di ipercalcemia ridurre la dose o interrompere il trattamento (vedere paragrafo 4.4).



### ***Popolazione pediatrica***

A questi dosaggi Dibase non è raccomandato nei neonati, nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni, per la mancanza di dati clinici.

### ***Gravidanza e allattamento***

A questi dosaggi Dibase non è raccomandato in gravidanza e durante l'allattamento con latte materno per la mancanza di dati clinici (vedere paragrafo 4.6).

### ***Insufficienza renale***

In pazienti con compromissione renale da lieve a moderata: non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio. Il colecalciferolo non deve essere somministrato a pazienti con grave compromissione renale (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

### ***Insufficienza epatica***

Per questi soggetti ad alto rischio di carenza può essere necessario un aumento del dosaggio (vedere paragrafo 4.4).

### **Modo di somministrazione**

Per uso orale.

La capsula rigida deve essere ingerita intera, non deve essere masticata o aperta.

Si raccomanda di somministrare Dibase durante i pasti (vedere paragrafo 5.2).

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipercalcemia, ipercalcemia.

Nefrolitiasi calcica, nefrocalcinosi.

Insufficienza renale grave (Glomerular Filtration Rate, GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafo 4.4)

Ipervitaminosi D.

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

In caso di somministrazioni prolungate con alti dosaggi, si consiglia di monitorare il livello sierico di 25-idrossi-colecalciferolo. Interrompere l'assunzione di Dibase quando il livello sierico di 25-idrossi-colecalciferolo supera i 100 ng/ml (pari a 250 nmol/l).

Pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (GFR >30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> <90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) presentano un alterato metabolismo minerale e della vitamina D nella forma di colecalciferolo, perciò se devono essere trattati con colecalciferolo, è necessario monitorare gli effetti sull'omeostasi di calcio e fosfato. Si deve considerare il rischio di calcificazione dei tessuti molli. Nei pazienti con insufficienza renale grave (GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) la vitamina D nella forma di colecalciferolo non è metabolizzata normalmente: pertanto, per tali pazienti devono essere utilizzate altre forme di vitamina D per mantenere un'adeguata omeostasi di calcio e fosfato. Questi pazienti necessitano di una gestione specialistica appropriata (vedere paragrafo 4.3).

Nei pazienti anziani già in trattamento con glicosidi cardiaci o diuretici è importante monitorare la calcemia e la calciuria (vedere paragrafo 4.5). In caso di ipercalcemia, ridurre la dose o interrompere il trattamento.

Per evitare un sovradosaggio, tenere conto della dose totale di vitamina D in caso di associazione con trattamenti contenenti già vitamina D, cibi addizionati con vitamina D o in caso di utilizzo di latte arricchito con vitamina D.

Nei seguenti casi può essere necessario un aumento dei dosaggi rispetto a quelli indicati:

- soggetti in trattamento con anticonvulsivanti o barbiturici (vedere paragrafo 4.5);
- soggetti in trattamento con terapie corticosteroidi (vedere paragrafo 4.5);
- soggetti in trattamento con ipolipidemizzanti quali colestipolo, colestiramina (vedere paragrafo 4.5);

- soggetti in trattamento con farmaci che riducono l'assorbimento dei grassi (orlistat, vedere paragrafo 4.5);
- soggetti in trattamento con antiacidi contenenti alluminio (vedere paragrafo 4.5);
- soggetti obesi (vedere paragrafo 5.2);
- patologie digestive (malassorbimento intestinale, mucoviscidosi o fibrosi cistica, morbo celiaco);
- patologie dermatologiche estese;
- insufficienza epatica.

Il prodotto deve essere prescritto con cautela a pazienti affetti da sarcoidosi, a causa del possibile incremento del metabolismo della vitamina D nella sua forma attiva. In questi pazienti occorre monitorare il livello del calcio nel siero e nelle urine.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

In caso di trattamento concomitante con farmaci contenenti la *digitale e altri glicosidi cardiaci*, la somministrazione orale di calcio combinato con la vitamina D aumenta il rischio di tossicità della digitale (aritmia). È pertanto richiesto lo stretto controllo del medico e, se necessario, il monitoraggio elettrocardiografico e delle concentrazioni sieriche di calcio. Nei pazienti trattati con glicosidi cardiaci, è necessario ridurre la dose o sospendere il trattamento se la calciuria risulta essere maggiore di 300 ng/24 h (vedere paragrafo 4.4).

Studi sugli animali hanno suggerito un possibile potenziamento dell'azione del *warfarin* quando somministrato con ergocalciferolo. Sebbene non vi siano simili evidenze con l'impiego di colecalciferolo è opportuno usare cautela quando i due farmaci vengono usati contemporaneamente.

In caso di trattamento concomitante con *diuretici tiazidici*, che riducono l'eliminazione urinaria del calcio, è raccomandato il controllo delle concentrazioni sieriche di calcio.

L'effetto della vitamina D<sub>3</sub> può essere ridotto dall'uso concomitante di:

- *anticonvulsivanti* (es. *carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, primidone*) o *barbiturici*, per inattivazione metabolica;
- *corticosteroidi*;
- *alcuni antibatterici* (es. *rifampicina, isoniazide*).

L'effetto della vitamina D è diminuito dall'uso concomitante di:

- *antiacidi contenenti alluminio*;
- ipolipidemizzanti, quali *colestiramina, colestipolo*;
- *orlistat*.

Un uso concomitante di *preparati contenenti magnesio* può esporre al rischio di ipermagnesemia.

L'agente citotossico *actinomicina* e gli *agenti imidazolici antifungini* interferiscono con l'attività della vitamina D<sub>3</sub> inibendo la conversione della 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> in 1,25-diidrossivitamina D<sub>3</sub> da parte dell'enzima renale, 25-idrossivitamina D-1-idrossilasi.

Il ketoconazolo può, inoltre, inibire gli enzimi epatici di sintesi e catabolismo della vitamina D. Riduzioni della concentrazione sierica di vitamina D sono state osservate a seguito della somministrazione di dosi tra 300 e 1200 mg/die di ketoconazolo in soggetti sani. Tuttavia, studi di interazione tra ketoconazolo e Vitamina D non sono stati effettuati in vivo.

L'*alcolismo cronico* diminuisce le riserve di vitamina D nel fegato.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

Nei primi 6 mesi di gravidanza la vitamina D deve essere assunta con cautela per il rischio di effetti teratogeni. A questi dosaggi Dibase non è raccomandato in gravidanza, a causa della mancanza di dati

clinici. Poiché tuttavia la carenza di vitamina D è nociva sia per la madre che per il feto, quando necessario la vitamina D può essere prescritta durante la gravidanza utilizzando dosaggi più bassi.

#### Allattamento

A questi dosaggi Dibase non è raccomandato durante l'allattamento, a causa della mancanza di dati clinici. Quando necessario, la vitamina D può essere prescritta durante l'allattamento utilizzando dosaggi più bassi. Tale supplementazione non sostituisce la somministrazione di vitamina D nel neonato. La vitamina D e i suoi metaboliti si ritrovano nel latte materno. Questo aspetto deve essere preso in considerazione quando si somministra al bambino ulteriore vitamina D.

#### Fertilità

Non ci sono dati relativi agli effetti del colecalciferolo sulla fertilità. Non sono stati riportati comunque eventi avversi sulla fertilità per concentrazioni sieriche di vitamina D che rientrano nel limite di normalità.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono disponibili dati sugli effetti del prodotto sulla capacità di guidare. Tuttavia, un effetto su tale capacità è improbabile.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Se la posologia è conforme alle effettive esigenze individuali, Dibase è ben tollerato, grazie anche alla capacità dell'organismo di accumulare il colecalciferolo nei tessuti adiposi e muscolari (vedere paragrafo 5.2).

Gli effetti indesiderati segnalati con l'uso della vitamina D sono riportati di seguito:

Le frequenze stimate degli eventi si basano sulla seguente convenzione: Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), Molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<i>Frequenza</i>	<b>non comune</b>	<b>raro</b>	<b>molto raro</b>	<b>non nota</b>
<b><i>Classificazione per sistemi e organi</i></b>				
Disturbi del sistema immunitario		reazioni di ipersensibilità		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		debolezza, anoressia, sete.		
Disturbi psichiatrici		sonnolenza, stato confusionale		
Patologie del sistema nervoso				cefalea
Patologie gastrointestinali		costipazione, flatulenza, dolore addominale, nausea, diarrea.		vomito, gusto metallico, secchezza delle fauci.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		rash, prurito, orticaria.		
Patologie renali e urinarie				nefrocalcinosi, poliuria, polidipsia, insufficienza renale.
Esami diagnostici	ipercalciuria, ipercalcemia.			
Patologie generali e condizioni relative alla sede	astenia			

di somministrazione				
---------------------	--	--	--	--

### ***Segnalazione delle reazioni avverse sospette***

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## **4.9 Sovradosaggio**

Interrompere l'assunzione di Dibase quando la calcemia supera i 10,6 mg /dl (2,65 mmol/l) o se la calciuria supera 300 mg/24 h negli adulti o 4-6 mg/kg/die nei bambini. Il sovradosaggio si manifesta come ipercalcemia e ipercalcemia, i cui sintomi sono i seguenti: nausea, vomito, sete, polidipsia, poliuria, costipazione e disidratazione.

Sovradosaggi cronici possono portare a calcificazione vascolare e degli organi, come risultato dell'ipercalcemia.

Il sovradosaggio durante i primi 6 mesi di gravidanza può avere effetti tossici nel feto: esiste una correlazione tra eccesso di assunzione o estrema sensibilità materna alla vitamina D durante la gravidanza e ritardo dello sviluppo fisico e mentale del bambino, stenosi aortica sopravvalvolare e retinopatia. L'ipercalcemia materna può anche portare alla soppressione della funzione paratiroidea nei neonati con conseguente ipocalcemia, tetania e convulsioni.

### Trattamento in caso di sovradosaggio

Interrompere la somministrazione di Dibase e procedere alla reidratazione.

È possibile somministrare diuretici dell'ansa (es. furosemide) al fine di assicurare un'adeguata diuresi.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Vitamina D e analoghi, coledaliferolo.

Codice ATC: A11CC05

L'attività farmacodinamica della vitamina D<sub>3</sub>, proveniente in larga parte da sintesi cutanea e/o in minima entità da assorbimento intestinale conseguente ad assunzione di alimenti e/o di supplementi, deriva dalla trasformazione enzimatica, soprattutto a livello renale, del calcifediolo (25(OH)D<sub>3</sub>, 25-idrossivitamina D<sub>3</sub>), metabolita che si produce in gran parte a livello epatico, in calcitriolo (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, 1,25 diidrossivitamina D<sub>3</sub>), il metabolita attivo.

L'attività della vitamina D è a livello del metabolismo fosfo-calcico. In questo caso, la vitamina D agisce congiuntamente all'ormone paratiroideo PTH e la loro attività ormonale ha il fine di mantenere l'omeostasi del calcio e del fosforo nella circolazione.

Nell'uomo, infatti, il calcio sierico è mantenuto in un intervallo ristretto di concentrazioni, tra 2,45 e 2,65 mmol/L. Quando la concentrazione ematica del calcio è inferiore ai livelli fisiologici, vengono attuati una serie di eventi anti-ipocalcemicici per riportarla entro il *range* di normalità. Ciò si esplica su tre distretti specifici dell'organismo: rene, osso ed intestino. A livello del rene, il PTH stimola da una parte il riassorbimento tubulare del calcio e dall'altra la conversione del calcifediolo in calcitriolo nei tubuli prossimali. Sul tessuto osseo il calcitriolo agisce congiuntamente al PTH, regolando opportunamente il turnover osseo. In caso di ipocalcemia, aumenta l'espressione degli osteoclasti che porta alla degradazione del collagene e alla liberazione del calcio e del fosforo nel micro-ambiente e nel circolo ematico.

A livello dell'intestino tenue il calcitriolo, la cui conversione da calcifediolo è promossa dal PTH tramite l'attivazione dell'enzima 1 $\alpha$ -idrossilasi, aumenta l'assorbimento di calcio e fosforo. Il sistema poi si autoregola in modo che, una volta che il calcio sia tornato nel *range* di normalità, non si determini uno stato di ipercalcemia. Il calcitriolo, infatti, da una parte inibisce l'attività enzimatica 1 $\alpha$ -idrossilasi e dall'altra sopprime l'attività delle paratiroidi, inibendo la proliferazione delle cellule paratiroidi e la loro secrezione di PTH. Inoltre, il calcitriolo si autoregola stimolando la espressione di enzimi che lo trasformano in metaboliti inattivi che vengono escreti nella bile.

La carenza di vitamina D comporta alterazioni del metabolismo dell'osso, che si traducono in patologie come il rachitismo nel bambino e l'osteomalacia nell'adulto, entrambe causate da una mineralizzazione

insufficiente dell'osso. Nello stato carenziale, infatti, si determina una riduzione della concentrazione ematica di calcio che induce un aumento del PTH, il quale mobilita il calcio e il fosforo dal tessuto osseo. In questo modo, si mantiene una calcemia adeguata ma compaiono alterazioni secondarie come le alterazioni scheletriche tipiche del rachitismo/osteomalacia, ipofosforemia (il PTH riduce il riassorbimento renale del fosforo) e l'elevazione della fosfatemia alcalina.

La carenza di vitamina D, inoltre, è un fattore di rischio dell'osteoporosi e delle fratture osteoporotiche, e, se non opportunamente corretta, può determinare il fallimento delle terapie con farmaci antirassorbitivi nell'osteoporosi.

La somministrazione di vitamina D corregge una situazione carenziale della stessa: aumenta l'assorbimento intestinale di calcio e il suo riassorbimento a livello renale, e, riducendo la secrezione dell'ormone paratiroideo (PTH), inibisce gli effetti dell'iperparatiroidismo secondario.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

La vitamina D<sub>3</sub> liposolubile è assorbita attraverso l'intestino tenue in presenza di acidi biliari con l'aiuto di micelle e passa nel sangue attraverso la circolazione linfatica. L'assorbimento del colecalciferolo a livello intestinale è favorito dalla concomitante assunzione di alimenti contenenti grassi.

### Distribuzione

Il colecalciferolo è presente nel circolo ematico in associazione a specifiche  $\alpha$ -globuline che lo trasportano al fegato, dove viene idrossilato a 25-idrossi-colecalciferolo.

Il colecalciferolo non metabolizzato viene accumulato nei tessuti adiposi e muscolari per essere reso disponibile in funzione del fabbisogno dell'organismo: per questo motivo Dibase può essere somministrato anche a cadenza settimanale o mensile. Nei soggetti obesi si riduce la biodisponibilità della vitamina D a causa dell'eccesso di tessuto adiposo.

### Biotrasformazione

La vitamina D<sub>3</sub> è rapidamente metabolizzata per idrossilazione a 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> nel fegato, e successivamente metabolizzata a 1,25-diidrossivitamina D<sub>3</sub>, che rappresenta la forma biologicamente attiva, nei reni. Una ulteriore idrossilazione avviene prima dell'eliminazione. Una piccola percentuale di vitamina D<sub>3</sub> subisce glucuronidazione prima dell'eliminazione.

### Eliminazione

La vitamina D<sub>3</sub> e i suoi metaboliti sono escreti attraverso le feci e le urine.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi preclinici condotti in varie specie animali dimostrano che gli effetti tossici si verificano nell'animale a dosi nettamente superiori a quelle previste per l'uso terapeutico nell'uomo.

Negli studi di tossicità a dosi ripetute, gli effetti più comunemente riscontrati sono stati: aumento della calciuria, diminuzione della fosfaturia e della proteinuria.

A dosi elevate, è stata osservata ipercalcemia. In una condizione prolungata di ipercalcemia le alterazioni istologiche (calcificazione) più frequenti sono state a carico dei reni, cuore, aorta, testicoli, timo e mucosa intestinale.

Gli studi di tossicità riproduttiva hanno dimostrato che il colecalciferolo non ha effetti nocivi sulla fertilità e riproduzione.

A dosi che sono equivalenti a quelle terapeutiche, il colecalciferolo non ha attività teratogena.

Il colecalciferolo non ha potenziale attività mutagena e carcinogena.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

*Dibase 50.000 U.I. capsule rigide:* olio di oliva raffinato, gelatina, titanio diossido (E171), ossido di ferro rosso (E172).

*Dibase 100.000 U.I. capsule rigide:* olio di oliva raffinato, gelatina, titanio diossido (E171), ossido di ferro rosso (E172), ossido di ferro nero (E172).

## 6.2 Incompatibilità

Non sono note eventuali incompatibilità con altri farmaci.

## 6.3 Periodo di validità

*Dibase 50.000 U.I. capsule rigide: 2 anni*

*Dibase 100.000 U.I. capsule rigide: 2 anni*

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non congelare.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

*Dibase 50.000 U.I. capsule rigide*

Blister di Al-PVC/PVDC in scatola di cartone. Confezioni da 1, 2, 4 o 6 capsule.

*Dibase 100.000 U.I. capsule rigide*

Blister di Al-PVC/PVDC in scatola di cartone. Confezione da 1, 2 o 3 capsule.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ABIOGEN PHARMA S.p.A. - via Meucci 36 – Ospedaletto – PISA, Italia

## 8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

036635225- "50.000 U.I. capsule rigide" 1 capsula in blister Al-Pvc/Pvdc

036635237- "50.000 U.I. capsule rigide" 2 capsule in blister Al-Pvc/Pvdc

036635288- "50.000 U.I. capsule rigide" 4 capsule in blister Al-Pvc/Pvdc

036635290- "50.000 U.I. capsule rigide" 6 capsule in blister Al-Pvc/Pvdc

036635249- "100.000 U.I. capsule rigide" 1 capsula in blister Al-Pvc/Pvdc

036635302- "100.000 U.I. capsule rigide" 2 capsule in blister Al-Pvc/Pvdc

036635314- "100.000 U.I. capsule rigide" 3 capsule in blister Al-Pvc/Pvdc

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22/12/2021

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DIBASE 2.000 U.I. capsule rigide

DIBASE 6.000 U.I. capsule rigide

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

*DIBASE 2.000 U.I. capsule rigide*

1 capsula contiene: colecalciferolo (vitamina D<sub>3</sub>) 0,050 mg pari a 2.000 U.I.

*DIBASE 6.000 U.I. capsule rigide*

1 capsula contiene: colecalciferolo (vitamina D<sub>3</sub>) 0,150 mg pari a 6.000 U.I.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida

*DIBASE 2.000 U.I. capsule rigide*

Corpo trasparente e testa bianca con banda di sigillatura bianca.

*DIBASE 6.000 U.I. capsule rigide*

Corpo trasparente e testa bianca con banda di sigillatura gialla.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Prevenzione e trattamento della carenza di vitamina D.

DIBASE capsule rigide è indicato negli adulti e negli adolescenti di età superiore a 12 anni.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### Prevenzione della carenza di vitamina D

La somministrazione preventiva di DIBASE è consigliata in tutte le condizioni caratterizzate da maggior rischio di carenza o da aumentato fabbisogno. È generalmente riconosciuto che la prevenzione della carenza di vitamina D deve essere effettuata:

- nella donna in gravidanza (ultimo trimestre);
- durante l'allattamento;
- nel soggetto anziano;
- nelle seguenti condizioni:
  - esposizione solare insufficiente (e.g. soggetti confinati, soggetti ricoverati in ospedale o in strutture assistenziali) o inefficace (e.g. uso di indumenti protettivi, uso di filtri/schermi solari);
  - intensa pigmentazione cutanea;
  - regimi alimentari particolari (poveri di calcio, vegetariani, ecc.);
  - patologie dermatologiche estese o malattie granulomatosi (tubercolosi, lebbra, ecc.);
  - uso concomitante di alcuni medicinali come anticonvulsivanti (barbiturici, fenitoina, primidone), glucocorticoidi (terapie corticosteroidi a lungo termine);
  - patologie dell'apparato digerente (e.g. malassorbimento intestinale, mucoviscidosi o fibrosi cistica);
  - insufficienza epatica.

### Trattamento della carenza di vitamina D

La carenza di vitamina D deve essere accertata clinicamente e/o con indagini di laboratorio. Il trattamento è teso a ripristinare i depositi di vitamina D e sarà seguito da una terapia di mantenimento se persiste il rischio di carenza, ad un dosaggio di vitamina D idoneo. Nella maggior parte dei casi è consigliabile non superare, in fase di trattamento, una dose cumulativa di 300.000 U.I., salvo diverso parere del medico.

A titolo indicativo si fornisce il seguente schema posologico, da adattare a giudizio del medico sulla base della natura e gravità dello stato carenziale (vedere anche paragrafo 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego”).

### **Popolazione pediatrica**

DIBASE capsule rigide non è raccomandato nei bambini di età compresa tra 0 e 12 anni a causa della forma farmaceutica in cui si presenta, per la difficoltà di deglutizione.

Per la somministrazione in questa popolazione è opportuno ricorrere ad altre forme farmaceutiche.

### **Adolescenti (>12 anni)**

#### Prevenzione

*Capsule rigide da 2.000 U.I.:* da 1 capsula ogni 4 giorni ad un massimo di 1 capsula a giorni alterni;

*Capsule rigide da 6.000 U.I.:* da 1 capsula ogni 12 giorni ad un massimo di 1 capsula ogni 6 giorni.

#### Trattamento

Le dosi raccomandate sono comprese tra 1.000 U.I. e 4.000 U.I. al giorno di vitamina D<sub>3</sub>. La dose e lo schema posologico devono essere adeguati a seconda dei livelli sierici di 25-idrossicolecalciferolo (25OHD) che si desidera raggiungere, della gravità della malattia e della risposta del paziente al trattamento.

La posologia raccomandata è la seguente:

- *Capsule rigide da 2.000 U.I.:* da 1 capsula a giorni alterni ad un massimo di 2 capsule al giorno.
- *Capsule rigide da 6.000 U.I.:* da 1 capsula ogni 6 giorni ad un massimo di 2 capsule ogni 3 giorni.

Successivamente, possono essere prese in considerazione dosi più basse, a seconda dei livelli sierici di 25-idrossicolecalciferolo (25OHD) che si desidera raggiungere, della gravità della malattia e della risposta del paziente al trattamento.

### **Adulti**

#### Prevenzione

- *Capsule rigide da 2.000 U.I.:* 1 capsula a giorni alterni. In caso di fattori di rischio multipli, secondo giudizio del medico, il dosaggio può essere aumentato fino a 1 capsula al giorno.

- *Capsule rigide da 6.000 U.I.:* 1 capsula ogni 6-8 giorni. In caso di fattori di rischio multipli, secondo giudizio del medico, il dosaggio può essere aumentato fino a 1 capsula ogni 3 giorni.

#### Trattamento

Le dosi raccomandate sono comprese tra 1.000 U.I. e 4.000 U.I. al giorno di vitamina D<sub>3</sub>. La dose e lo schema posologico devono essere adeguati a seconda dei livelli sierici di 25-idrossicolecalciferolo (25OHD) che si desidera raggiungere, della gravità della malattia e della risposta del paziente al trattamento.

La posologia raccomandata è la seguente:

- *Capsule rigide da 2.000 U.I.:* da 1 capsula a giorni alterni ad un massimo di 2 capsule al giorno.
- *Capsule rigide da 6.000 U.I.:* da 1 capsula ogni 6 giorni ad un massimo di 2 capsule ogni 3 giorni.

Successivamente, possono essere prese in considerazione dosi più basse, a seconda dei livelli sierici di 25-idrossicolecalciferolo (25OHD) che si desidera raggiungere, della gravità della malattia e della risposta del paziente al trattamento.

### **Gravidanza**

Nell’ultimo trimestre di gravidanza:

- *Capsule rigide da 2.000 U.I.:* 1 capsula a giorni alterni.
- *Capsule rigide da 6.000 U.I.:* 1 capsula ogni 6-8 giorni.



Tuttavia, nelle donne considerate carenti di vitamina D, a giudizio del medico, può essere necessaria una dose più elevata fino a 2.000 U.I. al giorno (1 capsula da 2.000 U.I. al giorno o 1 capsula da 6.000 U.I. ogni 3 giorni).

### **Popolazioni speciali**

#### ***Insufficienza renale***

In pazienti con compromissione renale da lieve a moderata: non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio. Il colecalciferolo non deve essere somministrato a pazienti con grave compromissione renale.

#### **Modo di somministrazione**

Per uso orale.

La capsula rigida di DIBASE deve essere deglutita intera e non deve essere masticata o aperta.

Si raccomanda di assumere DIBASE capsule rigide durante i pasti (vedere paragrafo 5.2).

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ipercalcemia, ipercalcemia.
- Nefrolitiasi calcica, nefrocalcinosi.
- Insufficienza renale grave (Glomerular Filtration Rate, GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafo 4.4)
- Ipervitaminosi D

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

In caso di somministrazioni prolungate con alti dosaggi, si consiglia di monitorare il livello sierico di 25-idrossi-colecalciferolo. Interrompere l'assunzione di DIBASE quando il livello sierico di 25-idrossi-colecalciferolo supera i 100 ng/ml (pari a 250 nmol/l).

Pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (GFR >30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> <90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) presentano un alterato metabolismo minerale e della vitamina D nella forma di colecalciferolo, perciò se devono essere trattati con colecalciferolo, è necessario monitorare gli effetti sull'omeostasi di calcio e fosfato. Si deve considerare il rischio di calcificazione dei tessuti molli. Nei pazienti con insufficienza renale grave (GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) la vitamina D nella forma di colecalciferolo non è metabolizzata normalmente: pertanto, per tali pazienti devono essere utilizzate altre forme di vitamina D per mantenere un'adeguata omeostasi di calcio e fosfato. Questi pazienti necessitano di una gestione specialistica appropriata (vedere paragrafo 4.3).

Nei pazienti anziani già in trattamento con glicosidi cardiaci o diuretici è importante monitorare la calcemia e la calciuria (vedere paragrafo 4.5). In caso di ipercalcemia o di insufficienza renale, ridurre la dose o interrompere il trattamento con Vitamina D.

Per evitare un sovradosaggio, tenere conto della dose totale di vitamina D in caso di associazione con trattamenti contenenti già vitamina D, cibi addizionati con vitamina D o in caso di utilizzo di latte arricchito con vitamina D.

Nei seguenti casi può essere necessaria una revisione dei dosaggi rispetto a quelli indicati:

- soggetti in trattamento con anticonvulsivanti o barbiturici (vedere paragrafo 4.5);
  - soggetti in trattamento con terapie corticosteroidi (vedere paragrafo 4.5);
  - soggetti in trattamento con ipolipidizzanti quali colestipolo, colestiramina (vedere paragrafo 4.5);
  - soggetti in trattamento con farmaci che riducono l'assorbimento dei grassi (orlistat, vedere paragrafo 4.5);
  - soggetti in trattamento con antiacidi contenenti alluminio (vedere paragrafo 4.5);
  - soggetti obesi (vedere paragrafo 5.2);
  - patologie digestive (malassorbimento intestinale, mucoviscidosi o fibrosi cistica);
  - patologie dermatologiche estese
  - insufficienza epatica.
- Il prodotto deve essere prescritto con cautela a pazienti affetti da sarcoidosi e/o da iperparatiroidismo primitivo, a causa del possibile incremento del metabolismo della vitamina D nella sua forma attiva. In

questi pazienti occorre monitorare il livello del calcio nel siero e nelle urine. In pazienti con storia di calcolosi renale devono essere monitorati i livelli di calcio e fosfato.

#### Popolazione pediatrica

DIBASE 2.000/6.000 U.I. capsule rigide non è indicato per i bambini di età compresa tra 0-12 anni.

### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

In caso di trattamento con farmaci contenenti la **digitale e altri glicosidi cardiaci**, la somministrazione orale di calcio combinato con la vitamina D aumenta il rischio di tossicità della digitale (aritmia). È pertanto richiesto lo stretto controllo del medico e, se necessario, il monitoraggio elettrocardiografico e delle concentrazioni sieriche di calcio.

Nei pazienti trattati con glicosidi cardiaci, è necessario ridurre la dose o sospendere il trattamento se la calciuria risulta essere maggiore di 300 ng/24 h (vedere paragrafo 4.4).

Studi sugli animali hanno suggerito un possibile potenziamento dell'azione del **warfarin** quando somministrato con ergocalciferolo. Sebbene non vi siano simili evidenze con l'impiego di colecalciferolo è opportuno usare cautela quando i due farmaci vengono usati contemporaneamente.

In caso di trattamento con **diuretici tiazidici**, che riducono l'eliminazione urinaria del calcio, è raccomandato il controllo delle concentrazioni sieriche di calcio.

L'effetto della vitamina D<sub>3</sub> può essere ridotto dall'uso concomitante di:

- **anticonvulsivanti** (es. **carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, primidone**) o **barbiturici**, per inattivazione metabolica;
- **corticosteroidi**;
- **alcuni antibatterici** (es. **rifampicina, isoniazide**);

L'effetto della vitamina D è diminuito da:

- **antiacidi contenenti alluminio**, in uso concomitante può interferire con l'efficacia di DIBASE capsule rigide;
- ipolipidemizzanti, quali **colestiramina, colestipolo**;
- **orlistat**.

Un uso concomitante di **preparati contenenti magnesio** può esporre al rischio di ipermagnesiemia.

L'agente citotossico **actinomicina** e gli **agenti imidazolici antifungini** interferiscono con l'attività della vitamina D<sub>3</sub> inibendo la conversione della 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> in 1,25-diidrossivitamina D<sub>3</sub> da parte dell'enzima renale, 25-idrossivitamina D-1-idrossilasi.

Riduzioni della concentrazione sierica di vitamina D sono state osservate a seguito della somministrazione di dosi tra 300 e 1200 mg/die di ketoconazolo in soggetti sani. Tuttavia, studi di interazione tra ketoconazolo e Vitamina D non sono stati effettuati in vivo.

L'**alcolismo cronico** diminuisce le riserve di vitamina D nel fegato.

### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

#### Gravidanza

Quando necessario, la vitamina D può essere assunta durante la gravidanza. Il sovradosaggio di vitamina D deve essere evitato in gravidanza durante i primi 6 mesi in quanto può avere effetti tossici. Esiste una correlazione tra eccesso di assunzione o estrema sensibilità materna alla vitamina D durante la gravidanza e ritardo dello sviluppo fisico e mentale del bambino, stenosi aortica sopravvalvolare e retinopatia.

L'ipercalcemia materna può anche portare alla soppressione della funzione paratiroidea nei neonati con conseguente ipocalcemia, tetania e convulsioni.

#### Allattamento

Quando necessario, la vitamina D può essere prescritta durante l'allattamento. Tale supplemento non sostituisce la somministrazione di vitamina D nel neonato. La vitamina D e i suoi metaboliti si ritrovano nel

latte materno. Questo aspetto deve esser preso in considerazione quando si somministra al bambino ulteriore vitamina D.

#### Fertilità

Non ci sono dati relativi agli effetti del colecalciferolo sulla fertilità.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono disponibili dati sugli effetti del prodotto sulla capacità di guidare. Tuttavia, un effetto su tale capacità è improbabile. In ogni caso, per la guida di veicoli o l'uso di macchinari, si deve tenere conto che come effetto indesiderato del trattamento con DIBASE capsule rigide si può manifestare sonnolenza, sebbene raramente.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Se la posologia è conforme alle effettive esigenze individuali, DIBASE è ben tollerato, grazie anche alla capacità dell'organismo di accumulare il colecalciferolo nei tessuti adiposi e muscolari (vedere paragrafo 5.2).

Gli effetti indesiderati segnalati con l'uso della vitamina D sono riportati di seguito.

Le frequenze stimate degli eventi si basano sulla seguente convenzione: Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), Molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<i>Frequenza</i>	<b>comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Molto Raro</b>	<b>non nota</b>
<i>Classificazione per sistemi e organi</i>					
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Ipercalcemia [secondaria a ipervitaminosi, che può manifestarsi solo in caso di sovradosaggio o in seguito ad un uso prolungato e incontrollato (vedere paragrafo 4.9)]	Appetito ridotto, sete.		Polidipsia
Disturbi psichiatrici			Sonnolenza, stato confusionale		
Patologie del sistema nervoso					Cefalea
Patologie gastrointestinali			Stipsi, flatulenza, dolore addominale, nausea, diarrea		Vomito, disgeusia, bocca secca
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			eruzione cutanea, prurito, orticaria		
Patologie renali e		Ipercalciuria,			Nefrocalcinosi

urinarie					, poliuria, insufficienza renale
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione			Astenia		

### ***Segnalazione delle reazioni avverse sospette***

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## **4.9 Sovradosaggio**

Interrompere l'assunzione di DIBASE quando la calcemia supera i 10,6 mg /dl (2,65 mmol/l) o se la calciuria supera 300 mg/24 h negli adulti o 4-6 mg/kg/die nei bambini. Il sovradosaggio si manifesta come ipercalcemia e ipercalcemia, i cui sintomi sono i seguenti: nausea, vomito, sete, polidipsia, poliuria, costipazione e disidratazione.

Sovradosaggi cronici possono portare a calcificazione vascolare e degli organi, come risultato dell'ipercalcemia.

Sovradosaggio in gravidanza: vedere paragrafo 4.6.

### Trattamento in caso di sovradosaggio

Interrompere la somministrazione di DIBASE e procedere alla reidratazione.

È possibile somministrare diuretici dell'ansa (es. furosemide), se non controindicati, al fine di assicurare un'adeguata diuresi.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Vitamina D e analoghi, colecalciferolo.

Codice ATC: A11CC05

L'attività farmacodinamica della vitamina D<sub>3</sub>, proveniente in larga parte da sintesi cutanea e/o in minima entità da assorbimento intestinale conseguente ad assunzione di alimenti e/o di supplementi, deriva dalla trasformazione enzimatica, soprattutto a livello renale, del calcifediolo (25(OH)D<sub>3</sub>, 25-idrossivitamina D<sub>3</sub>), metabolita che si produce in gran parte a livello epatico, in calcitriolo (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, 1,25 diidrossivitamina D<sub>3</sub>), il metabolita attivo.

Il metabolita attivo, legandosi al recettore VDR intracellulare dei tessuti interessati, esercita numerose azioni importanti nell'organismo umano.

L'attività classica e principale della vitamina D è quella a livello del metabolismo fosfo-calcico. In questo caso, la vitamina D agisce congiuntamente all'ormone paratiroideo PTH e la loro attività ormonale ha il fine di mantenere l'omeostasi del calcio e del fosforo nella circolazione.

Nell'uomo, infatti, il calcio sierico è mantenuto in un intervallo ristretto di concentrazioni, tra 2,45 e 2,65 mmol/L. Quando la concentrazione ematica del calcio è inferiore ai livelli fisiologici, vengono attuati una serie di eventi anti-ipocalcemicici per riportarla entro il range di normalità. Ciò si esplica su tre distretti specifici dell'organismo: rene, osso ed intestino. A livello del rene, il PTH stimola da una parte il riassorbimento tubulare del calcio e dall'altra la conversione del calcifediolo in calcitriolo nei tubuli prossimali. Sul tessuto osseo il calcitriolo agisce congiuntamente al PTH, regolando opportunamente il turnover osseo. In caso di ipocalcemia, aumenta l'espressione degli osteoclasti che porta alla degradazione del collagene e alla liberazione del calcio e del fosforo nel micro-ambiente e nel circolo ematico.

A livello dell'intestino tenue il calcitriolo, la cui conversione da calcifediolo è promossa dal PTH tramite l'attivazione dell'enzima 1 $\alpha$ -idrossilasi, aumenta l'assorbimento di calcio e fosforo. Il sistema poi si autoregola in modo che, una volta che il calcio sia tornato nel *range* di normalità, non si determini uno stato di ipercalcemia. Il calcitriolo, infatti, da una parte inibisce l'attività enzimatica 1 $\alpha$ -idrossilasi e

dall'altra sopprime l'attività delle paratiroidi, inibendo la proliferazione delle cellule paratiroidi e la loro secrezione di PTH. Inoltre, il calcitriolo si autoregola stimolando la espressione di enzimi che lo trasformano in metaboliti inattivi che vengono escreti nella bile.

La carenza di vitamina D comporta alterazioni del metabolismo dell'osso, che si traducono in patologie come il rachitismo nel bambino e l'osteomalacia nell'adulto, entrambe causate da una mineralizzazione insufficiente dell'osso. Nello stato carenziale, infatti, si determina una riduzione della concentrazione ematica di calcio che induce un aumento del PTH, il quale mobilita il calcio e il fosforo dal tessuto osseo. In questo modo, si mantiene una calcemia adeguata ma compaiono alterazioni secondarie come le alterazioni scheletriche tipiche del rachitismo/osteomalacia, ipofosforemia (il PTH riduce il riassorbimento renale del fosforo) e l'elevazione della fosfatemia alcalina.

La somministrazione di vitamina D corregge una situazione carenziale della stessa: aumenta l'assorbimento intestinale di calcio e il suo riassorbimento a livello renale, e, riducendo la secrezione dell'ormone paratiroideo (PTH), inibisce gli effetti dell'iperparatiroidismo secondario.

La carenza di vitamina D, inoltre, è un fattore di rischio dell'osteoporosi e delle fratture osteoporotiche, e, se non opportunamente corretta, può determinare il fallimento delle terapie con farmaci antiassorbitivi nell'osteoporosi.

L'approccio più fisiologico della supplementazione con vitamina D è quello giornaliero col quale sono stati realizzati i principali studi che ne documentano l'efficacia; tuttavia al fine di migliorare l'aderenza al trattamento il ricorso a dosi equivalenti settimanali o mensili è giustificato da un punto di vista farmacologico. Una volta verificato il raggiungimento di valori di normalità essi possono essere mantenuti con dosi inferiori.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

La vitamina liposolubile D3 è assorbita attraverso l'intestino tenue in presenza di acidi biliari con l'aiuto di micelle e passa nel sangue attraverso la circolazione linfatica. L'assorbimento del colecalciferolo a livello intestinale è favorito dalla concomitante assunzione di alimenti contenenti grassi.

### Distribuzione

Il colecalciferolo è presente nel circolo ematico in associazione a specifiche  $\alpha$ -globuline che lo trasportano al fegato, dove viene idrossilato a 25-idrossi-colecalciferolo.

Il colecalciferolo non metabolizzato viene accumulato nei tessuti adiposi e muscolari per essere reso disponibile in funzione del fabbisogno dell'organismo: per questo motivo DIBASE può essere somministrato anche a cadenza settimanale o mensile. Nei soggetti obesi si riduce la biodisponibilità della vitamina D a causa dell'eccesso di tessuto adiposo.

### Biotrasformazione

La vitamina D3 è rapidamente metabolizzata per idrossilazione a 25-idrossivitamina D3 nel fegato, e successivamente metabolizzata a 1,25-diidrossivitamina D3, che rappresenta la forma biologicamente attiva, nei reni. Una ulteriore idrossilazione avviene prima dell'eliminazione. Una piccola percentuale di vitamina D3 subisce glucuronidazione prima dell'eliminazione.

### Eliminazione

La vitamina D3 e i suoi metaboliti sono escreti attraverso le feci e le urine.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi preclinici condotti in varie specie animali dimostrano che gli effetti tossici si verificano nell'animale a dosi nettamente superiori a quelle previste per l'uso terapeutico nell'uomo.

Negli studi di tossicità a dosi ripetute, gli effetti più comunemente riscontrati sono stati: aumento della calciuria, diminuzione della fosfaturia e della proteinuria.

A dosi elevate, è stata osservata ipercalcemia. In una condizione prolungata di ipercalcemia le alterazioni istologiche (calcificazione) più frequenti sono state a carico dei reni, cuore, aorta, testicoli, timo e mucosa intestinale.

Gli studi di tossicità riproduttiva hanno dimostrato che il colecalciferolo non ha effetti nocivi sulla fertilità e riproduzione.

A dosi che sono equivalenti a quelle terapeutiche, il colecalciferolo non ha attività teratogena.

Il colecalciferolo non ha potenziale attività mutagena e carcinogena.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

DIBASE 2.000 U.I. capsule rigide:

*capsula e banda di sigillatura della capsula:* gelatina, titanio biossido (E171);

*contenuto della capsula:* olio di oliva raffinato.

DIBASE 6.000 U.I. capsule rigide:

*capsula:* gelatina, titanio biossido (E171);

*banda di sigillatura della capsula:* gelatina, titanio biossido (E171), ossido di ferro giallo (E172)

*contenuto della capsula:* olio di oliva raffinato.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

DIBASE 2.000 U.I. capsule rigide: 2 anni

DIBASE 6.000 U.I. capsule rigide: 2 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

DIBASE 2.000 U.I. capsule rigide

Conservare a temperatura inferiore a 30° C.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

DIBASE 6.000 U.I. capsule rigide

Conservare a temperatura inferiore a 30° C.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

DIBASE 2.000 U.I. capsule rigide, 30 capsule:

astuccio di cartone litografato contenente il foglio illustrativo e 3 blisters bianco opaco di PVC/PVDC/AL da 10 capsule ciascuno.

DIBASE 6.000 U.I. capsule rigide, 4 capsule:

astuccio di cartone litografato contenente il foglio illustrativo e 1 blister bianco opaco di PVC/PVDC/AL da 4 capsule.

DIBASE 6.000 U.I. capsule rigide, 12 capsule:

astuccio di cartone litografato contenente il foglio illustrativo e 3 blisters bianco opaco di PVC/PVDC/AL da 4 capsule ciascuno.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

ABIOGEN PHARMA S.P.A.- Via Meucci, 36 – Ospedaletto – Pisa, Italia.

**8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

036635163 “2.000 U.I. capsule rigide”, 30 capsule in blister Pvc/Pvdc-Al

036635175 “6.000 U.I. capsule rigide”, 4 capsule in blister Pvc/Pvdc-Al

036635187 “6.000 U.I. capsule rigide”, 12 capsule in blister Pvc/Pvdc-Al

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 09/10/2020

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco



## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DIBASE 1.000 U.I. capsule rigide

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 capsula contiene: colecalciferolo (vitamina D<sub>3</sub>) 0,025 mg pari a 1.000 U.I.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida

Corpo trasparente e testa bianca con banda di sigillatura rosa.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Prevenzione e trattamento della carenza di vitamina D.

DIBASE capsule rigide è indicato negli adulti e negli adolescenti di età superiore a 12 anni.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### Prevenzione della carenza di vitamina D

La somministrazione preventiva di DIBASE è consigliata in tutte le condizioni caratterizzate da maggior rischio di carenza o da aumentato fabbisogno. È generalmente riconosciuto che la prevenzione della carenza di vitamina D deve essere effettuata:

- nella donna in gravidanza (ultimo trimestre);
- durante l'allattamento;
- nel soggetto anziano;
- nelle seguenti condizioni:
  - esposizione solare insufficiente (e.g. soggetti confinati, soggetti ricoverati in ospedale o in strutture assistenziali) o inefficace (e.g. uso di indumenti protettivi, uso di filtri/schermi solari);
  - intensa pigmentazione cutanea;
  - regimi alimentari particolari (poveri di calcio, vegetariani, ecc.);
  - patologie dermatologiche estese o malattie granulomatose (tubercolosi, lebbra, ecc.);
  - uso concomitante di alcuni medicinali come anticonvulsivanti (barbiturici, fenitoina, primidone), glucocorticoidi (terapie corticosteroidi a lungo termine);
  - patologie dell'apparato digerente (e.g. malassorbimento intestinale, mucoviscidosi o fibrosi cistica);
  - insufficienza epatica.

##### Trattamento della carenza di vitamina D

La carenza di vitamina D deve essere accertata clinicamente e/o con indagini di laboratorio. Il trattamento è teso a ripristinare i depositi di vitamina D e sarà seguito da una terapia di mantenimento se persiste il rischio di carenza, ad un dosaggio di vitamina D idoneo. Nella maggior parte dei casi è consigliabile non superare, in fase di trattamento, una dose cumulativa di 300.000 U.I., salvo diverso parere del medico.

A titolo indicativo si fornisce il seguente schema posologico, da adattare a giudizio del medico sulla base della natura e gravità dello stato carenziale (vedere anche paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

### **Popolazione pediatrica**

DIBASE capsule rigide non è raccomandato nei bambini di età compresa tra 0 e 12 anni a causa della forma farmaceutica in cui si presenta, per la difficoltà di deglutizione.

Per la somministrazione in questa popolazione è opportuno ricorrere ad altre forme farmaceutiche.

### **Adolescenti (>12 anni)**

#### **Prevenzione**

Da 1 capsula a giorni alterni ad un massimo di 1 capsula al giorno;

#### **Trattamento**

Le dosi raccomandate sono comprese tra 1.000 U.I. e 4.000 U.I. al giorno di vitamina D<sub>3</sub>. La dose e lo schema posologico devono essere adeguati a seconda dei livelli sierici di 25-idrossicolecalciferolo (25OHD) che si desidera raggiungere, della gravità della malattia e della risposta del paziente al trattamento.

La posologia raccomandata è la seguente:

- da 1 capsula ad un massimo di 4 capsule al giorno.

Successivamente, possono essere prese in considerazione dosi più basse, a seconda dei livelli sierici di 25-idrossicolecalciferolo (25OHD) che si desidera raggiungere, della gravità della malattia e della risposta del paziente al trattamento.

### **Adulti**

#### **Prevenzione**

1 capsula al giorno. In presenza di molteplici fattori di rischio per la carenza di vitamina D, a giudizio del medico, la dose può essere aumentata a 2 capsule al giorno.

-

#### **Trattamento**

Le dosi raccomandate sono comprese tra 1.000 U.I. e 4.000 U.I. al giorno di vitamina D<sub>3</sub>. La dose e lo schema posologico devono essere adeguati a seconda dei livelli sierici di 25-idrossicolecalciferolo (25OHD) che si desidera raggiungere, della gravità della malattia e della risposta del paziente al trattamento.

La posologia raccomandata è la seguente:

- da 1 capsula ad un massimo di 4 capsule al giorno.

Successivamente, possono essere prese in considerazione dosi più basse, a seconda dei livelli sierici di 25-idrossicolecalciferolo (25OHD) che si desidera raggiungere, della gravità della malattia e della risposta del paziente al trattamento.

### **Gravidanza**

Nell'ultimo trimestre di gravidanza:

- 1 capsula da 1.000 U.I. al giorno.

Tuttavia, nelle donne considerate carenti di vitamina D, a giudizio del medico, può essere necessaria una dose più elevata fino a 2.000 U.I. al giorno (corrispondenti a 2 capsule rigide da 1000 U.I.).

### **Popolazioni speciali**

#### **Insufficienza renale**

In pazienti con compromissione renale da lieve a moderata: non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio. Il colecalciferolo non deve essere somministrato a pazienti con grave compromissione renale.

#### **Modo di somministrazione**

Per uso orale.

La capsula rigida di DIBASE deve essere deglutita intera e non deve essere masticata o aperta.

Si raccomanda di assumere DIBASE capsule rigide durante i pasti (vedere paragrafo 5.2).

### 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ipercalcemia, ipercalciuria.
- Nefrolitiasi calcica, nefrocalcinosi.
- Insufficienza renale grave (Glomerular Filtration Rate, GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafo 4.4).
- Ipervitaminosi D.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

In caso di somministrazioni prolungate con alti dosaggi, si consiglia di monitorare il livello sierico di 25-idrossi-colecalciferolo. Interrompere l'assunzione di DIBASE quando il livello sierico di 25-idrossi-colecalciferolo supera i 100 ng/ml (pari a 250 nmol/l).

Pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (GFR >30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> <90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) presentano un alterato metabolismo minerale e della vitamina D nella forma di colecalciferolo, perciò se devono essere trattati con colecalciferolo, è necessario monitorare gli effetti sull'omeostasi di calcio e fosfato. Si deve considerare il rischio di calcificazione dei tessuti molli. Nei pazienti con insufficienza renale grave (GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) la vitamina D nella forma di colecalciferolo non è metabolizzata normalmente: pertanto, per tali pazienti devono essere utilizzate altre forme di vitamina D per mantenere un'adeguata omeostasi di calcio e fosfato. Questi pazienti necessitano di una gestione specialistica appropriata (vedere paragrafo 4.3).

Nei pazienti anziani già in trattamento con glicosidi cardiaci o diuretici è importante monitorare la calcemia e la calcinuria (vedere paragrafo 4.5). In caso di ipercalcemia o di insufficienza renale, ridurre la dose o interrompere il trattamento con Vitamina D.

Per evitare un sovradosaggio, tenere conto della dose totale di vitamina D in caso di associazione con trattamenti contenenti già vitamina D, cibi addizionati con vitamina D o in caso di utilizzo di latte arricchito con vitamina D.

Nei seguenti casi può essere necessaria una revisione dei dosaggi rispetto a quelli indicati:

- soggetti in trattamento con anticonvulsivanti o barbiturici (vedere paragrafo 4.5);
  - soggetti in trattamento con terapie corticosteroidi (vedere paragrafo 4.5);
  - soggetti in trattamento con ipolipidizzanti quali colestipolo, colestiramina (vedere paragrafo 4.5);
  - soggetti in trattamento con farmaci che riducono l'assorbimento dei grassi (orlistat, vedere paragrafo 4.5);
  - soggetti in trattamento con antiacidi contenenti alluminio (vedere paragrafo 4.5);
  - soggetti obesi (vedere paragrafo 5.2);
  - patologie digestive (malassorbimento intestinale, mucoviscidosi o fibrosi cistica);
  - patologie dermatologiche estese
  - insufficienza epatica.
- Il prodotto deve essere prescritto con cautela a pazienti affetti da sarcoidosi e/o da iperparatiroidismo primitivo, a causa del possibile incremento del metabolismo della vitamina D nella sua forma attiva. In questi pazienti occorre monitorare il livello del calcio nel siero e nelle urine. In pazienti con storia di calcolosi renale devono essere monitorati i livelli di calcio e fosfato.

#### Popolazione pediatrica

DIBASE 1.000 U.I. capsule rigide non è indicato per i bambini di età compresa tra 0-12 anni.

### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

In caso di trattamento con farmaci contenenti la **digitale e altri glicosidi cardiaci**, la somministrazione orale di calcio combinato con la vitamina D aumenta il rischio di tossicità della digitale (aritmia). È pertanto richiesto lo stretto controllo del medico e, se necessario, il monitoraggio elettrocardiografico e delle concentrazioni sieriche di calcio.

Nei pazienti trattati con glicosidi cardiaci, è necessario ridurre la dose o sospendere il trattamento se la calciuria risulta essere maggiore di 300 ng/24 h (vedere paragrafo 4.4).

Studi sugli animali hanno suggerito un possibile potenziamento dell'azione del **warfarin** quando somministrato con ergocalciferolo. Sebbene non vi siano simili evidenze con l'impiego di colecalciferolo è opportuno usare cautela quando i due farmaci vengono usati contemporaneamente.

In caso di trattamento con **diuretici tiazidici**, che riducono l'eliminazione urinaria del calcio, è raccomandato il controllo delle concentrazioni sieriche di calcio.

L'effetto della vitamina D<sub>3</sub> può essere ridotto dall'uso concomitante di:

- **anticonvulsivanti** (es. **carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, primidone**) o **barbiturici**, per inattivazione metabolica;
- **corticosteroidi**;
- **alcuni antibatterici** (es. **rifampicina, isoniazide**);

L'effetto della vitamina D è diminuito da:

- **antiacidi contenenti alluminio**, in uso concomitante può interferire con l'efficacia di DIBASE capsule rigide;
- ipolipidemizzanti, quali **colestiramina, colestipolo**;
- **orlistat**.

Un uso concomitante di **preparati contenenti magnesio** può esporre al rischio di ipermagnesemia.

L'agente citotossico **actinomicina** e gli **agenti imidazolici antifungini** interferiscono con l'attività della vitamina D<sub>3</sub> inibendo la conversione della 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> in 1,25-diidrossivitamina D<sub>3</sub> da parte dell'enzima renale, 25-idrossivitamina D-1-idrossilasi.

Riduzioni della concentrazione sierica di vitamina D sono state osservate a seguito della somministrazione di dosi tra 300 e 1200 mg/die di ketoconazolo in soggetti sani. Tuttavia, studi di interazione tra ketoconazolo e Vitamina D non sono stati effettuati in vivo.

L'**alcolismo cronico** diminuisce le riserve di vitamina D nel fegato.

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Gravidanza

Quando necessario, la vitamina D può essere assunta durante la gravidanza. Il sovradosaggio di vitamina D deve essere evitato in gravidanza durante i primi 6 mesi in quanto può avere effetti tossici. Esiste una correlazione tra eccesso di assunzione o estrema sensibilità materna alla vitamina D durante la gravidanza e ritardo dello sviluppo fisico e mentale del bambino, stenosi aortica sopravvalvolare e retinopatia.

L'ipercalcemia materna può anche portare alla soppressione della funzione paratiroidea nei neonati con conseguente ipocalcemia, tetania e convulsioni.

### Allattamento

Quando necessario, la vitamina D può essere prescritta durante l'allattamento. Tale supplemento non sostituisce la somministrazione di vitamina D nel neonato. La vitamina D e i suoi metaboliti si ritrovano nel latte materno. Questo aspetto deve essere preso in considerazione quando si somministra al bambino ulteriore vitamina D.

### Fertilità

Non ci sono dati relativi agli effetti del colecalciferolo sulla fertilità.

## 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono disponibili dati sugli effetti del prodotto sulla capacità di guidare. Tuttavia, un effetto su tale capacità è improbabile. In ogni caso, per la guida di veicoli o l'uso di macchinari, si deve tenere conto che

come effetto indesiderato del trattamento con DIBASE capsule rigide si può manifestare sonnolenza, sebbene raramente.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Se la posologia è conforme alle effettive esigenze individuali, DIBASE è ben tollerato, grazie anche alla capacità dell'organismo di accumulare il colecalciferolo nei tessuti adiposi e muscolari (vedere paragrafo 5.2).

Gli effetti indesiderati segnalati con l'uso della vitamina D sono riportati di seguito.

Le frequenze stimate degli eventi si basano sulla seguente convenzione: Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), Molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<i>Frequenza</i>	<b>comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Molto Raro</b>	<b>non nota</b>
<i>Classificazione per sistemi e organi</i>					
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Ipercalcemia [secondaria a ipervitaminosi, che può manifestarsi solo in caso di sovradosaggio o in seguito ad un uso prolungato e incontrollato (vedere paragrafo 4.9)]	Appetito ridotto, sete.		Polidipsia
Disturbi psichiatrici			Sonnolenza, stato confusionale		
Patologie del sistema nervoso					Cefalea
Patologie gastrointestinali			Stipsi, flatulenza, dolore addominale, nausea, diarrea		Vomito, disgeusia, bocca secca
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Eruzione cutanea, prurito, orticaria		
Patologie renali e urinarie		Ipercalcinuria,			Nefrocalcinosi, poliuria, insufficienza renale
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione			Astenia		

#### *Segnalazione delle reazioni avverse sospette*

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### 4.9 Sovradosaggio

Interrompere l'assunzione di DIBASE quando la calcemia supera i 10,6 mg /dl (2,65 mmol/l) o se la calcinuria supera 300 mg/24 h negli adulti o 4-6 mg/kg/die nei bambini. Il sovradosaggio si manifesta come ipercalcinuria e ipercalcemia, i cui sintomi sono i seguenti: nausea, vomito, sete, polidipsia, poliuria, costipazione e disidratazione.

Sovradosaggi cronici possono portare a calcificazione vascolare e degli organi, come risultato dell'ipercalcemia.

Sovradosaggio in gravidanza: vedere paragrafo 4.6.

Trattamento in caso di sovradosaggio

Interrompere la somministrazione di DIBASE e procedere alla reidratazione.

È possibile somministrare diuretici dell'ansa (es. furosemide), se non controindicati, al fine di assicurare un'adeguata diuresi.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Vitamina D e analoghi, colecalciferolo.

Codice ATC: A11CC05

L'attività farmacodinamica della vitamina D<sub>3</sub>, proveniente in larga parte da sintesi cutanea e/o in minima entità da assorbimento intestinale conseguente ad assunzione di alimenti e/o di supplementi, deriva dalla trasformazione enzimatica, soprattutto a livello renale, del calcifediolo (25(OH)D<sub>3</sub>, 25-idrossivitamina D<sub>3</sub>), metabolita che si produce in gran parte a livello epatico, in calcitriolo (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, 1,25 diidrossivitamina D<sub>3</sub>), il metabolita attivo.

Il metabolita attivo, legandosi al recettore VDR intracellulare dei tessuti interessati, esercita numerose azioni importanti nell'organismo umano.

L'attività classica e principale della vitamina D è quella a livello del metabolismo fosfo-calcico. In questo caso, la vitamina D agisce congiuntamente all'ormone paratiroideo PTH e la loro attività ormonale ha il fine di mantenere l'omeostasi del calcio e del fosforo nella circolazione.

Nell'uomo, infatti, il calcio sierico è mantenuto in un intervallo ristretto di concentrazioni, tra 2,45 e 2,65 mmol/L. Quando la concentrazione ematica del calcio è inferiore ai livelli fisiologici, vengono attuati una serie di eventi anti-ipocalcemicici per riportarla entro il range di normalità. Ciò si esplica su tre distretti specifici dell'organismo: rene, osso ed intestino. A livello del rene, il PTH stimola da una parte il riassorbimento tubulare del calcio e dall'altra la conversione del calcifediolo in calcitriolo nei tubuli prossimali. Sul tessuto osseo il calcitriolo agisce congiuntamente al PTH, regolando opportunamente il turnover osseo. In caso di ipocalcemia, aumenta l'espressione degli osteoclasti che porta alla degradazione del collagene e alla liberazione del calcio e del fosforo nel micro-ambiente e nel circolo ematico.

A livello dell'intestino tenue il calcitriolo, la cui conversione da calcifediolo è promossa dal PTH tramite l'attivazione dell'enzima 1 $\alpha$ -idrossilasi, aumenta l'assorbimento di calcio e fosforo. Il sistema poi si autoregola in modo che, una volta che il calcio sia tornato nel *range* di normalità, non si determini uno stato di ipercalcemia. Il calcitriolo, infatti, da una parte inibisce l'attività enzimatica 1 $\alpha$ -idrossilasi e dall'altra sopprime l'attività delle paratiroidi, inibendo la proliferazione delle cellule paratiroidee e la loro secrezione di PTH. Inoltre, il calcitriolo si autoregola stimolando la espressione di enzimi che lo trasformano in metaboliti inattivi che vengono escreti nella bile.

La carenza di vitamina D comporta alterazioni del metabolismo dell'osso, che si traducono in patologie come il rachitismo nel bambino e l'osteomalacia nell'adulto, entrambe causate da una mineralizzazione insufficiente dell'osso. Nello stato carenziale, infatti, si determina una riduzione della concentrazione ematica di calcio che induce un aumento del PTH, il quale mobilita il calcio e il fosforo dal tessuto osseo. In questo modo, si mantiene una calcemia adeguata ma compaiono alterazioni secondarie come le



alterazioni scheletriche tipiche del rachitismo/osteomalacia, ipofosforemia (il PTH riduce il riassorbimento renale del fosforo) e l'elevazione della fosfatemia alcalina.

La somministrazione di vitamina D corregge una situazione carenziale della stessa: aumenta l'assorbimento intestinale di calcio e il suo riassorbimento a livello renale, e, riducendo la secrezione dell'ormone paratiroideo (PTH), inibisce gli effetti dell'iperparatiroidismo secondario.

La carenza di vitamina D, inoltre, è un fattore di rischio dell'osteoporosi e delle fratture osteoporotiche, e, se non opportunamente corretta, può determinare il fallimento delle terapie con farmaci antiassorbitivi nell'osteoporosi.

L'approccio più fisiologico della supplementazione con vitamina D è quello giornaliero col quale sono stati realizzati i principali studi che ne documentano l'efficacia; tuttavia al fine di migliorare l'aderenza al trattamento il ricorso a dosi equivalenti settimanali o mensili è giustificato da un punto di vista farmacologico. Una volta verificato il raggiungimento di valori di normalità essi possono essere mantenuti con dosi inferiori.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

La vitamina liposolubile D3 è assorbita attraverso l'intestino tenue in presenza di acidi biliari con l'aiuto di micelle e passa nel sangue attraverso la circolazione linfatica. L'assorbimento del colecalciferolo a livello intestinale è favorito dalla concomitante assunzione di alimenti contenenti grassi.

### Distribuzione

Il colecalciferolo è presente nel circolo ematico in associazione a specifiche  $\alpha$ -globuline che lo trasportano al fegato, dove viene idrossilato a 25-idrossi-colecalciferolo.

Il colecalciferolo non metabolizzato viene accumulato nei tessuti adiposi e muscolari per essere reso disponibile in funzione del fabbisogno dell'organismo: per questo motivo DIBASE può essere somministrato anche a cadenza settimanale o mensile. Nei soggetti obesi si riduce la biodisponibilità della vitamina D a causa dell'eccesso di tessuto adiposo.

### Biotrasformazione

La vitamina D3 è rapidamente metabolizzata per idrossilazione a 25-idrossivitamina D3 nel fegato, e successivamente metabolizzata a 1,25-diidrossivitamina D3, che rappresenta la forma biologicamente attiva, nei reni. Una ulteriore idrossilazione avviene prima dell'eliminazione. Una piccola percentuale di vitamina D3 subisce glucuronidazione prima dell'eliminazione.

### Eliminazione

La vitamina D3 e i suoi metaboliti sono escreti attraverso le feci e le urine.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi preclinici condotti in varie specie animali dimostrano che gli effetti tossici si verificano nell'animale a dosi nettamente superiori a quelle previste per l'uso terapeutico nell'uomo.

Negli studi di tossicità a dosi ripetute, gli effetti più comunemente riscontrati sono stati: aumento della calcinuria, diminuzione della fosfaturia e della proteinuria.

A dosi elevate, è stata osservata ipercalcemia. In una condizione prolungata di ipercalcemia le alterazioni istologiche (calcificazione) più frequenti sono state a carico dei reni, cuore, aorta, testicoli, timo e mucosa intestinale.

Gli studi di tossicità riproduttiva hanno dimostrato che il colecalciferolo non ha effetti nocivi sulla fertilità e riproduzione.

A dosi che sono equivalenti a quelle terapeutiche, il colecalciferolo non ha attività teratogena.

Il colecalciferolo non ha potenziale attività mutagena e carcinogena.



## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

*capsula:* gelatina, titanio biossido (E171).

*banda di sigillatura della capsula:* gelatina, titanio biossido (E171), ossido di ferro rosso (E 172).

*contenuto della capsula:* olio di oliva raffinato.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

astuccio di cartone litografato contenente il foglio illustrativo e 3 blisters bianco opaco di PVC/PVDC/AL da 10 capsule ciascuno.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

ABIOGEN PHARMA S.P.A.- Via Meucci, 36 – Ospedaletto – Pisa, Italia.

## **8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

036635252 “1.000 U.I. capsule rigide”, 30 capsule in blister Pvc/Pvdc-Al

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione 27/11/2022

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**