

## 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:*

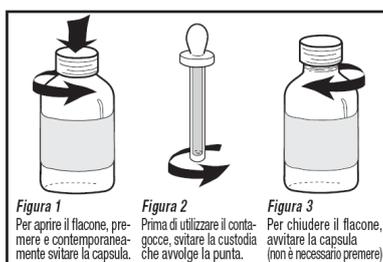
4 gocce (pari a 1000 U.I. di vitamina D<sub>3</sub>) al giorno. Dosi più elevate devono essere adeguate a seconda dei livelli sierici di 25-idrossicolecalciferolo (25 (OH) D) che si desidera raggiungere, della gravità della malattia e della risposta del paziente al trattamento. La dose giornaliera non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

- a. aprire il flacone rimuovendo la capsula nel modo seguente: premere e contemporaneamente svitare (vedi Figura 1);
- b. svitare la custodia in plastica che avvolge la punta del contagocce (vedi Figura 2);
- c. 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");
- d. chiudere il flacone con la capsula (vedi Figura 3).
- e. riavvitare la custodia in plastica alla punta del contagocce;
- f. 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, 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 (25(OH)D). Interrompere l'assunzione di DIBASE quando il livello sierico di 25-idrossi-colecalciferolo 25(OH)D 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 in trattamento concomitante 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 DIBASE.

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 aggiustamento del dosaggio della vitamina D:

- terapia di lunga durata con medicinali interferenti con il metabolismo della vitamina D (vedere paragrafo 4.5);
- uso concomitante di antiacidi contenenti alluminio (vedere paragrafo 4.5);
- soggetti obesi (vedere paragrafo 5.2);
- soggetti con una condizione di malassorbimento intestinale (es. morbo di Crohn, malattia infiammatoria cronica intestinale, celiachia, mucoviscidosi o fibrosi cistica, chirurgia bariatrica);
- soggetti con insufficienza epatica.

DIBASE deve essere usato con cautela nei 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 di calcio nel siero e nelle urine.

#### 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<sub>3</sub> può aumentare il rischio di tossicità della digitale (aritmia). È pertanto richiesto lo stretto controllo 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 mg/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 a causa dell'aumentato rischio di ipercalcemia (vedere paragrafo 4.4).

L'effetto della vitamina D<sub>3</sub> può essere ridotto dalla terapia concomitante con:

- **antiepilettici** (es. **barbiturici**, **carbamazepina**, **fenitoina**), per inattivazione metabolica;
- **glucocorticoidi**;
- alcuni **antibatterici** come **rifampicina**, **isoniazide**
- ipolipemizzanti (quali **colestiramina**, **colestipolo**);
- medicinali che riducono l'assorbimento di grassi (come **orlistat**);
- lassativi (come **olio di paraffina**), per compromissione dell'assorbimento di vitamina D<sub>3</sub>;

L'uso concomitante di vitamina D<sub>3</sub> e **antiacidi contenenti alluminio**, oltre a diminuire l'assorbimento della vitamina, aumenta il rischio di tossicità da alluminio; pertanto, questa associazione non è raccomandata.

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

La carenza di vitamina D in gravidanza è nociva sia per la madre che per lo sviluppo del feto. Quando necessario, la vitamina D può essere assunta durante la gravidanza ai dosaggi più bassi (vedere paragrafo 4.2).

Il sovradosaggio di vitamina D deve essere evitato (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. 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, per la guida di veicoli o l'uso di macchinari, si deve tenere conto che come effetto indesiderato del trattamento con DIBASE si può manifestare sonnolenza, sebbene raramente.

#### 4.8 Effetti indesiderati

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).

<b>Frequenza</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Molto Raro</b>	<b>non nota</b>
<b>Classificazione per sistemi e organi</b>				
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipercalcemia (vedere paragrafo 4.9), Ipercalciuria	Appetito ridotto, Polidipsia		Sete
Disturbi psichiatrici		Sonnolenza, Stato confusionale		
Patologie del sistema nervoso	Cefalea			
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale Nausea, Diarrea Vomito	Stipsi, Flatulenza, Bocca secca, Disgeusia		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea, Prurito	Orticaria		
Patologie renali e urinarie		Poliuria	Insufficienza renale	Nefrocalcinosi
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia		
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigini		
Disordini cardiaci		Aritmie cardiache		

#### **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. Monitorare il quadro clinico e valutare la necessità di una terapia farmacologica adeguata.

## **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 e di fosforo.

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, deriva dalla trasformazione enzimatica ad opera della 1 $\alpha$ -idrossilasi, 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.

La vitamina D agisce congiuntamente all'ormone paratiroideo (PTH) sul metabolismo fosfo-calcico, e la loro attività ormonale ha il fine di mantenere l'omeostasi del calcio e del fosforo nella circolazione.

L'1  $\alpha$  -idrossilasi e il recettore per la vitamina D (VDR) sono espressi anche in altri tessuti, non coinvolti nell'omeostasi calcio-fosforo, indicando il coinvolgimento della vitamina D in altri processi fisiologici.

### **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.

#### Distribuzione

Il colecalciferolo (vitamina D<sub>3</sub>) è presente nel circolo ematico in associazione a specifiche  $\alpha$ -globuline che lo trasportano al fegato, dove viene idrossilato a 25-idrossi-colecalciferolo (calcifediolo).

Il colecalciferolo non metabolizzato viene accumulato nei tessuti adiposi e muscolari per essere reso disponibile in funzione del fabbisogno dell'organismo. 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> principalmente nel fegato, e successivamente metabolizzata a 1,25- diidrossivitamina D<sub>3</sub>, che rappresenta la forma biologicamente attiva, principalmente 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.

### **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 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 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, Italia.

## **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**

11/2024