

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 D₃) 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 corticosteroidee 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 D₃) 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, ipercalciuria.

Nefrolitiasi calcica, nefrocalcinosi.

Insufficienza renale grave (Glomerular Filtration Rate, GFR <30 ml/min/1,73 m²) (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 m² <90 ml/min/1,73 m²) 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 m²) 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 D₃ 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 D₃ 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 D₃;

L'uso concomitante di vitamina D₃ 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 D₃ inibendo la conversione della 25-idrossivitamina D₃ in 1,25-diidrossivitamina D₃ 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

DIBASE 25.000 U.I./2,5 ml 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

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

Frequenza	Non comune	Raro	Molto Raro	non nota
Classificazione per sistemi e organi				
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 sopravalvolare 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 carenziaile della stessa e aumenta l'assorbimento intestinale di calcio e di fosforo.

L'attività farmacodinamica della vitamina D₃, 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 1α-idrossilasi, soprattutto a livello renale, del calcifediolo (25(OH)D₃, 25-idrossivitamina D₃), metabolita che si produce in gran parte a livello epatico, in calcitriolo (1,25(OH)₂D₃, 1,25 diidrossivitamina D₃), 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 α -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 D₃, 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 D₃) è presente nel circolo ematico in associazione a specifiche α-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 D₃ è rapidamente metabolizzata per idrossilazione a 25- idrossivitamina D₃ principalmente nel fegato, e successivamente metabolizzata a 1,25- diidrossivitamina D₃, che rappresenta la forma biologicamente attiva, principalmente 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

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 25° 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

ABIOPHARMA S.p.A. - Via Meucci, 36 – Ospedaletto – Pisa, Italia.

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

11/2024