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_3) 1,25 mg pari a 50.000 U.I.
Dibase 100.000 U.I. capsule rigide
1 capsula contiene: colecalciferolo (vitamina D_3) 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).

<u>Posologia</u>

Dibase 50.000 U.I. capsule rigide: 1 capsula (pari a 50.000 U.I. di vitamina D_3) 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_3) 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, ipercalciuria.
Nefrolitiasi calcica, nefrocalcinosi.
Insufficienza renale grave (Glomerular Filtration Rate, GFR <30 ml/min/1,73 m^2) (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^2 <90 ml/min/1,73 m^2) 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^2) 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_3 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_3 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_3;

L'uso concomitante di vitamina D_3 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_3 inibendo la conversione della 25-idrossivitamina D_3 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 50.000 U.I. capsule rigide e Dibase 100.000 U.I. capsule rigide non sono raccomandati 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 50.000 U.I. capsule rigide e Dibase 100.000 U.I. capsule rigide non sono raccomandati 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 (≥1/1.000, <1/100), Raro (≥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 ***Classificazione per sistemi e organi***	**Non comune**	**Raro**	**Molto Raro**	**non nota**
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 carenziale della stessa e aumenta l'assorbimento intestinale di calcio e di fosforo.

L'attività farmacodinamica della vitamina D_3, 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.

A livello del metabolismo fosfo-calcico, 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.

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 D_3, 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_3) 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 D_3 è rapidamente metabolizzata per idrossilazione a 25- idrossivitamina D_3 principalmente nel fegato, e successivamente metabolizzata a 1,25- diidrossivitamina D_3, che rappresenta la forma biologicamente attiva, principalmente nei reni. Una ulteriore idrossilazione avviene prima dell'eliminazione. Una piccola percentuale di vitamina D_3 subisce glucuronidazione prima dell'eliminazione.
Eliminazione
La vitamina D_3 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.
Conservare a temperatura inferiore a 25°C. 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

11/2024