

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 D₃) 1,25 mg pari a 50.000 U.I.

Dibase 100.000 U.I. capsule rigide

1 capsula contiene: colecalciferolo (vitamina D₃) 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 D₃) 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 D₃) 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 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. 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 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 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 D₃ 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 D₃ inibendo la conversione della 25-idrossivitamina D₃ in 1,25-diidrossivitamina D₃ 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>	non comune	raro	molto raro	non nota
<i>Classificazione per sistemi e organi</i>				
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	iper calciuria, iper calcemia.			
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 iper calciuria e iper calcemia, 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'iper calcemia.

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'iper calcemia 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 D₃, 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)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.

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 1α -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 1α -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 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 antiriassorbitivi 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 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. 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 α -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-idrossivitamin D₃ nel fegato, e successivamente metabolizzata a 1,25-diidrossivitamin 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 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

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

Dibase 100.000 U.I. capsule rigide

Bliester 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 bliester Al-Pvc/Pvdc

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

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

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

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

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22/12/2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

10/2023