

Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Vitamin A Bioextra 25 000 NE měkké tobolky
Vitamin A Bioextra 50 000 NE měkké tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Složení v jedné měkké tobolce:

Deklarované množství léčivé látky retinol-palmitát

25 000 IU nebo 50 000 IU (13,75 mg) (27,5 mg)	27 500 IU nebo 55 000 IU (15,125 mg) (30,25 mg)
---	---

Mezinárodní jednotky obsahu léčivé látky zkratka NE (z maďarského „Nemzetközi Egység“), což odpovídá zkratce IU (z anglického „International Unit“).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Vitamin A Bioextra 25 000 NE měkké tobolky: světle hnědé měkké želatinové tobolky. Náplň tobolky je světle žlutý olej.

Vitamin A Bioextra 50 000 NE měkké tobolky: tmavě hnědé měkké želatinové tobolky. Náplň tobolky je světle žlutý olej.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Terapie hypovitaminózy A.

4.2. Dávkování a způsob podání

Obvyklá dávka pro dospělé při stavech deficitu je 25 000–50 000 IU denně po dobu 2–3 týdnů. Pokud je nutná vyšší dávka, lze při hypovitaminóze podávat až 100 000 IU po dobu 3 dnů a pokračovat dávkou 25 000–50 000 IU denně po dobu 2 týdnů. Při xeroftalmii se obvykle podává 25 000–50 000 IU denně.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 (např. sójový olej, podzemnicový olej, sorbitol).
- Hypervitaminóza A.
- Těhotenství (vzhledem k vysokému obsahu léčivé látky).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek lze užívat výhradně v dávce a po dobu předepsanou lékařem.

Je třeba věnovat zvýšenou pozornost sledování substituce vitamínu A u dětí, starších osob a osob s proteinovou malnutrií.

Podávání vysokých dávek vitamínu A zvyšuje intrakraniální tlak, který se u dětí projevuje vyklenutím fontanely.

U následujících onemocnění nebo stavů má být přípravek **podáván pouze se zvýšenou opatrností** a s ohledem na přínosy a rizika:

Vitamin A zvyšuje riziko poškození jater, proto je třeba dbát velké opatrnosti v případech alkoholismu, cirhózy, virové hepatitidy a jiných jaterních onemocnění (s výjimkou chronické cholestatické jaterní choroby, která je provázána malabsorpcí vitamínu A). Denní dávka 50 000 IU po dobu 8 měsíců již může vést k hypervitaminóze A.

U onemocnění ledvin, u pacientů podstupujících pravidelnou hemodialýzu (podávání vitamínu A může vést k hypervitaminóze A spojené s hyperkalcemií).

Pacienti s hereditární intolerancí fruktózy (HIF) nemají užívat tento léčivý přípravek.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Léčivé přípravky

- Je třeba se vyhnout současnému podávání retinolu s jinými přírodními a syntetickými retinoidy (etretinát, isotretinoin) z důvodu aditivních toxických účinků. To platí i pro multivitaminové přípravky obsahující vitamin A.
- Současné podávání minocyklinu a vitamínu A bylo spojeno se vznikem pseudotumoru cerebri (mohou vzájemně potencovat nežádoucí účinky v tomto směru, takže pseudotumor cerebri může vzniknout i za kratší dobu a při nižších dávkách).
- Při současném užívání tetracyklinu a vitamínu A (4 000–15 000 IU denně) byla zaznamenána benigní intrakraniální hypertenze.
- Kolchicin, cholestyramin, antacida a projímadla obsahující parafín mohou inhibovat absorpci vitamínu A. Mezi užitím přípravků obsahujících tyto účinné látky a vitamínu A by proto měla být 1 až 2hodinová časová prodleva.
- Ve studiích na zvířatech inhibitory cytochromu P450 ketokonazol a liarazol signifikantně zvýšily plazmatický poločas kyseliny retinové.
- Ve studiích na zvířatech byl pozorován antagonistický účinek mezi vitaminem A a vitaminem D. Při jejich současném předávkování je z důvodu podobnosti některých příznaků předávkování (slabost, únava, lhostejnost, zvracení, bolest hlavy, nauzea, průjem, polydipsie, anorexie, úbytek tělesné hmotnosti a konjunktivitida) obtížné tyto příznaky přesně posoudit.
- Tkáňové koncentrace vitamínu C mohou být při hypervitaminóze A sníženy.

- Při současném podávání vitamínu E a vitamínu A ve velmi vysokých dávkách (500 mg, resp. 20 000 IU) dochází u dětí ke zvýšené absorpci vitamínu A. V případě, že se vitamin E podává společně, dochází ke zvýšené absorpci vitamínu A. Vitamin E může nekompetitivně inhibovat hydrolýzu retinyl esteru v játrech a může zmírnit některé příznaky předávkování vitamínem A.
- Chronická hypervitaminóza vitamínu A u lidí a zvířat vedla k hypotrombinémii, která odezněla při podávání vitamínu K. Vitamin K může nekompetitivně inhibovat hydrolýzu retinyl esteru v játrech, ledvinách a střevě.
- Stres způsobený fyzickými a patologickými procesy může dočasně snížit plazmatické koncentrace retinolu. Předpokládá se, že vylučování kortikosteroidů může snižovat hladinu vitamínu A ve tkáních tím, že zvyšuje jeho eliminaci.
- Štítná žláza: plazmatické hladiny T4 a T3 a volného tyroxinu byly u potkanů při nedostatku vitamínu A zvýšeny. Naopak vhodný přísun vitamínu A snížil hladiny T4 a T3 a poločas T4, zvýšil dialyzovatelné množství T4 a T3 i distribuční objem T3, aniž by ovlivnil hladiny TSH a TRH. Bylo také prokázáno, že terapeutické dávky vitamínu A (3 000 IU denně) dočasně mění hladiny hormonů štítné žlázy též u lidí s dostatečným příjmem vitamínu A, aniž by se změnila hladiny RBP nebo prealbuminu. Tyroxin zvyšuje přeměnu beta-karotenu na retinol, ale toxikologický význam (pokud vůbec nějaký) tohoto jevu není znám.

Alkohol

Chronické alkoholické poškození jater snižuje kapacitu jater pro ukládání vitamínu A. Alkohol indukuje enzymy aldehyddehydrogenázu, alkoholdehydrogenázu a enzymy cytochromu P450, které se rovněž podílejí na metabolismu vitamínu A. Alkohol a předávkování vitamínem A může vést k aditivnímu poškození jater i plodu.

Proteinová malnutrice

Syntéza retinol vázajícího proteinu (RBP) může být snížena, takže příznaky hypervitaminózy se mohou objevit při nižších dávkách vitamínu A.

Nedostatek zinku

Ve studiích na zvířatech snížil nedostatek zinku koncentrace retinolu v plazmě a RBP v játrech. Ve studiích na lidech nebyl prokázán jasný vztah mezi hladinami zinku a vitamínu A.

Železo

Vitamin A může zvyšovat absorpci železa tím, že zabraňuje inhibičnímu účinku fytátů. Byla prokázána souvislost mezi stavem vitamínu A a anémií.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Předávkování vitamínem A ve studiích na zvířatech má jednoznačně teratogenní účinek. Při dávkách nad 10 000 IU se pravděpodobně také u lidí zvyšuje riziko teratogenity.

Vzhledem k výše uvedenému se doporučuje, aby ženy ve fertilním věku doplňovaly potřebné množství vitamínu A z přirozených zdrojů, včetně ovoce a zeleniny bohaté na beta-karoten (např. mrkev, meruňky a broskve, špenát, pomeranče, žlutý a vodní meloun).

Z bezpečnostních důvodů a vzhledem k tomu, že léčení jedinci přijímají vitamin A také z přirozených zdrojů, by neměl příjem syntetického vitamínu A v těhotenství překročit 5 000 IU denně.

Vitamin A přestupuje do mateřského mléka. S výjimkou případu diagnostikované hypovitaminózy A se užívání tohoto přípravku během kojení nedoporučuje.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Akutní i chronická hypervitaminóza A může mít vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje (viz bod 4.9).

4.8 Nežádoucí účinky

Kromě případné hypersenzitivity na některou ze složek přípravku jsou možné nežádoucí účinky stejné jako příznaky akutní nebo chronické hypervitaminózy A.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

webové stránky: <https://nezadouciucinky.sukl.cz/>

4.9 Předávkování

Příznaky akutní a chronické hypervitaminózy A:

Akutní hypervitaminóza A:

Jednorázová dávka 500 000 až 3–4 milionů IU vitamínu A může během několika hodin až 2 dnů vyvolat následující příznaky: zvýšený nitrolební tlak, edém papily, křeče, anorexii, ospalost, podrážděnost, nevolnost, zvracení, bolest hlavy, skotom, fotofobii a olupování kůže.

Výskyt akutních reakcí na intoxikaci vitamínem A závisí na věku, typu podaného přípravku s vitamínem A a způsobu podání. Například u dětí již dávka 50 000 IU vitamínu A podávaná perorálně po dobu delší než 3 dny vedla ke zvýšení intrakraniálního tlaku.

Chronická hypervitaminóza A:

Příznaky na kůži a sliznicích: plešatost, lámavost nehtů, cheilitida, konjunktivitida, vyrážka, exantém, epitaxe, petechie, pruritus, olupování, šupinatá kůže, suché sliznice, dermatitida kůže obličej.

Kostní a svalové příznaky: bolest kostí, hyperkalcemie, hyperostóza, ztuhlost a bolest svalů.

Játra a trávicí systém: anorexie, průjem, zvracení, cirhóza, nevolnost, splenomegalie, hepatomegalie.

Neuropsychiatrické příznaky: nespavost, diplopie, nervozita, papilloedém, bolesti hlavy, vyklenutí fontanely, podrážděnost, vysoký cerebrospinální tlak, pseudotumor cerebri. Byly hlášeny také deprese a příznaky podobné schizofrenii, které po vysazení vitamínu A vymizely.

Další příznaky: dysurie, otoky, únava, horečka, hyperlipidémie, negativní dusíková bilance, polydipsie, úbytek tělesné hmotnosti, anémie, poruchy menstruace.

Riziko zvyšuje nízká tělesná hmotnost, proteinová malnutrice, onemocnění jater a ledvin, hyperlipoproteinémie, pravidelná nadměrná konzumace alkoholu a nedostatek vitamínu C.

Při podezření na příznaky předávkování je třeba léčbu vitamínem A okamžitě ukončit. Prognóza hypervitaminózy A je vynikající, příznaky obvykle odezní během 1–4 týdnů.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: vitaminy; ATC kód: A11CA01

Vitamin A patří do skupiny vitaminů rozpustných v tucích, ačkoli některé jeho účinky (prostřednictvím jeho metabolitů) jsou podobné hormonálním. V tomto smyslu je vitamin A ve světle nejnovějších výzkumů více než jen to, co se chápe pod klasickým pojmem vitamin.

Vitamin A je nezbytný pro normální vývoj a funkci ektodermu (kůže, sliznic, žláзовého epitelu), růst kostí, reprodukční a jiné procesy, funkci sítnice a je nezbytný pro tvorbu rodopsinu. Trvalý nedostatek může vést k hemeralopii, xeroftalmii, keratokonjunktivitidě, keratomalacii a hyperkeratotickým nebo atrofickým změnám kůže a sliznic.

Vitamin A uplatňuje významnou část svých fyziologických účinků prostřednictvím geometrických izomerů kyseliny retinové, které se vážou na specifické receptory. V současné době jsou známy 2 skupiny receptorů kyseliny retinové: izotypy RAR (varianty alfa, beta a gama) a izotypy RXR (rovněž varianty alfa, beta a gama). Tyto receptory mají několik známých izoform, tyto jaderné receptory jsou ligand-dependentní transkripční faktory, které se vážou na elementy reagující na kyselinu retinovou (RARE = retinoic acid responsive elementes) ve formě komplexu s kyselinou retinovou. Vazba receptoru kyseliny retinové na RARE aktivuje expresi cílového genu.

Bylo prokázáno, že izoformy RXR a RAR tvoří heterodimery, které jsou nezbytné pro vazbu na různé RARE. Kromě RAR mohou izoformy RXR tvořit heterodimery také s receptorem pro hormony štítné žlázy a receptorem pro vitamin D₃. Kromě toho se receptory kyseliny retinové mohou vázat na více druhů koaktivátorů a/nebo korepresorů.

Príznaky způsobené nedostatkem vitaminu A na zrak: šeroslepost, porucha adaptace oka, xeroftalmie, keratomalacie.

Při léčbě některých kožních onemocnění, u kterých je podezření na nedostatek vitaminu A, může být prospěšná suplementace vitaminem A: seboroická dermatitida, acne vulgaris a poruchy keratinizace: ichtyóza, Darierova choroba, palmoplantární keratózy.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Retinol-palmitát (a další estery retinolu) je hydrolyzován enzymy pankreatické lipázy. Volný retinol je transportován do intestinálních nebo epiteliálních buněk (enterocytů) tenkého střeva procesem zprostředkovaným nosičem, kde se váže na buněčný retinol vázající protein II (CRBP II). Retinol navázaný na CRBP II je v enterocytech enzymaticky esterifikován (především ve formě palmitátu). Takto vzniklé estery retinolu jsou transportovány do chylomikronů, které jsou exocytovány do střevních lymfatických cév a odtud do krevního oběhu. Po vysokých perorálních dávkách vitaminu A se značné množství esteru retinolu zabudovává do LDL nebo může být retinol transportován přímo do plazmy, kde se váže na retinol vázající protein (RBP). Množství retinolu potřebné k uspokojení denní potřeby se prakticky zcela vstřebává. Při vyšších dávkách se však část retinolu vylučuje stolicí. Absorpci snižují poruchy trávení a vstřebávání tuků (např. pankreatitida, onemocnění jater, střevní infekce, cystická fibróza).

Distribuce

Maximální plazmatické koncentrace esterifikovaného retinolu je dosaženo přibližně 4 hodiny po perorálním podání retinolu. Většina absorbovaných esterů retinolu je zachycována jaterními hepatocyty prostřednictvím receptorové inkorporace chylomikronových zbytků. Z hepatocytů je retinol transportován (po hydrolýze esterové vazby) do perisinusoidálních Kupfferových buněk během 2 až 4 hodin a poté je zde znovu uložen ve formě esterů. K extrahepatálnímu vychytávání

chylomikronů dochází především v kostní dřeni a slezině, v menší míře v tukové tkáni, kosterním svalstvu, varlatech, plicích a ledvinách.

Dokud nejsou jaterní zásoby naplněny, retinol se hromadí hlavně v játrech, nikoli v plazmě. Medián koncentrace esteru retinolu v lidských játrech je asi 100–300 µg/g. Po několika měsících diety bez retinolu zůstává hladina retinolu v plazmě nezměněna na úkor jaterních zásob. Poločas rozpadu jaterního retinolu je přibližně 50–100 dní. To znamená, že jeho plazmatická hladina není indikátorem stavu vitamínu A; pokud je hladina retinolu v plazmě nízká, je to známka toho, že zásoby vitamínu A v játrech byly vyčerpány. Při alkoholickém onemocnění jater jsou koncentrace retinoidů v játrech velmi nízké.

Před vstupem do krevního oběhu procházejí estery retinolu hydrolyzou a následně se vážou na retinol vázající protein (RBP), který se tvoří v játrech. V oběhu tvoří RBP komplex s prealbuminem vázajícím tyroxin, který se nazývá transthyretin. Tvorba tohoto komplexu inhibuje odbourávání a vylučování RBP a retinolu ledvinami. Více než 95 % retinolu v plazmě je vázáno na RBP. V závažných případech předávkování retinolem nebo poškození jater se může až 65 % obsahu retinolu v plazmě vázat na lipoproteiny v esterifikované formě. Protože retinol je po navázání na RBP inertní, mohou být tyto estery (které jsou povrchově aktivní) zodpovědné za velkou část toxicity. Koncentrace RBP je klíčovým regulačním faktorem při přechodu retinolu do tkání.

Bylo prokázáno, že retinol opouštějící krevní oběh se do plazmy vrací v průměru 7–9krát, než je nevratně spotřebován ve tkáních. V případě onemocnění jater nebo nedostatku bílkovin se plazmatické hladiny RBP snižují a s nimi i hladiny retinolu v plazmě. Tento mechanismus může být také částečně zodpovědný za pokles hladiny retinolu v plazmě při proteinurii, stresu a horečnatých infekčních stavech. Zhoršený katabolismus RBP při chronickém onemocnění ledvin může vést ke zvýšeným plazmatickým hladinám tohoto proteinu i retinolu. Kombinovaný nedostatek RBP a retinolu nelze korigovat samotným retinolem.

Retinol vázaný na RBP se váže na specifická vazebná místa na povrchu cílových buněk. Retinol se pak váže na membránový protein velmi podobný rozpustnému CRBP a přeměňuje se na ester retinolu. Estery retinolu jsou poté hydrolyzovány membránově vázanými hydrolázami za předpokladu, že je v cytosolu přítomen volný CRBP-I, který retinol váže. CRBP se vyskytuje prakticky ve všech typech tkání s výjimkou srdečního a kosterního svalu a sliznice ilea, kde je detekovatelný již zmíněný CRBP II. CRBP-I funguje jako intracelulární zásobní a transportní protein vitamínu A.

Metabolismus

V sítnici se retinol přeměňuje na 11-cis-retinal, který je vázán na rodopsin. V ostatních cílových buňkách retinol oxiduje na kyselinu retinovou a je transportován k receptorům v buněčném jádře vazbou na buněčný protein vázající kyselinu retinovou (CRABP). V mnoha tkáních může kyselina retinová vznikat také přímo z beta-karotenu.

Retinol se částečně přeměňuje na beta-glukuronid, který se účastní enterohepatálního oběhu a oxiduje na retinal a kyselinu retinovou. Retinyl-glukuronidy jsou poměrně méně toxické než ostatní retinoidy.

Eliminace

V moči a stolici bylo identifikováno několik dalších ve vodě rozpustných degradačních produktů retinolu. Za normálních okolností není nedegradovaný retinol v lidské moči detekován.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

U zvířat i lidí dochází k hromadění retinolu a při předávkování se mohou objevit příznaky hypervitaminózy A (viz bod 4.9 Předávkování). Retinol a/nebo jeho metabolity nemají mutagenní ani karcinogenní účinky, ale při předávkování je retinol teratogenní pro člověka (viz bod 4.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Vitamin A Bioextra 25 000 NE měkké tobolky a *Vitamin A Bioextra 50 000 NE měkké tobolky*:
Sójový olej, podzemnicový olej, glycerol 85%, želatina, roztok sorbitolu 70%.

Barviva:

Vitamin A Bioextra 25 000 NE měkké tobolky: černý oxid železitý, červený oxid železitý, žlutý oxid železitý.

Vitamin A Bioextra 50 000 NE měkké tobolky: černý oxid železitý, červený oxid železitý.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Vitamin A Bioextra 25 000 NE měkké tobolky: 20 nebo 100 (5x20) měkkých tobolek v PVC//Al blistru, krabička.

Vitamin A Bioextra 50 000 NE tobolky: 20 nebo 100 (5x20) měkkých tobolek v PVC//Al blistru, krabička.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BIOEXTRA Zrt.

Váci út 33, 1134 Budapešť, Maďarsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

OGYI-T-4824/01	Vitamin A Bioextra 25 000 NE měkké tobolky 20x
OGYI-T-4824/02	Vitamin A Bioextra 25 000 NE měkké tobolky 100x
OGYI-T-4825/01	Vitamin A Bioextra 50 000 NE měkké tobolky 20x
OGYI-T-4825/02	Vitamin A Bioextra 50 000 NE měkké tobolky 100x

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

12. ledna 1996 / 19. října 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

08.08.2016