

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Vitamin A+E Hevert Kapseln

Weichkapseln

Wirkstoffe: Retinolpalmitat 2,75 mg /
alpha-Tocopherolacetat 200 mg

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Weichkapsel enthält
Retinolpalmitat 2,75 mg
(entsprechend 5000 I.E. Vitamin A)
alpha-Tocopherolacetat 200 mg
(Vitamin E)

Enthält Sojaöl, Erdnussöl.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

Hinweis:

Retinolpalmitat gehört zu den Stoffen, die zusammenfassend als „Vitamin A“ bezeichnet werden; alpha-Tocopherolacetat gehört zu den Stoffen, die zusammenfassend als „Vitamin E“ bezeichnet werden (siehe 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften).

3. Darreichungsform

Weichkapseln

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Prophylaxe eines infolge von Fettresorptionsstörungen zu befürchtenden Mangels an Vitamin A und Vitamin E bei Erwachsenen und Kindern über 10 Jahre.

4.2. Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, täglich 1 Weichkapsel (entsprechend 5000 I.E. Vitamin A und 200 I.E. Vitamin E) einnehmen.

Bitte beachten Sie die Hinweise unter Schwangerschaft und Stillzeit.

Art und Dauer der Anwendung

Die Weichkapsel wird unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit nach dem Essen eingenommen. Die Dauer der Behandlung richtet sich nach dem Krankheitsverlauf.

4.3 Gegenanzeigen

Vitamin A+E Hevert Kapseln dürfen nicht angewendet werden

- bei Überempfindlichkeit gegenüber Vitamin A, Vitamin E, Erdnuss, Soja oder einem der sonstigen Bestandteile,
- bei Therapie mit Retinsäure und ihren Derivaten,
- bei Hirndrucksteigerung,
- bei Hypervitaminose A.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vitamin-A-Substitution kann bei hämodialysierten Patienten zu einer Hypervitaminose A in Kombination mit Hyperkal-

zämie führen. Der Vitamin-A-Status solcher Patienten sollte daher überwacht werden.

Patienten mit einer schweren Form der Hypertriglyceridämie Typ V haben bei Vitamin-A-Substitution ein erhöhtes Risiko für eine Hypervitaminose A. Der Vitamin-A-Status solcher Patienten sollte daher überwacht werden.

Bei Patienten mit Alkoholabusus verstärkt die gleichzeitige Zufuhr von Alkohol und Vitamin A die Hepatoxizität. Die Supplementierung sollte daher mit großer Zurückhaltung erfolgen.

Bei Leberfunktionsstörungen darf die Verordnung des Arzneimittels und die Festlegung der Dosierung nur durch den Arzt erfolgen.

Bei Fettstoffwechselstörungen ist der Stoffwechsel bei der Behandlung mit Vitamin A+E Hevert Kapseln zu kontrollieren. Sollte sich die Stoffwechsellaage verschlechtern, ist die Behandlung abbrechen.

Im Übrigen wird empfohlen, die Tagesdosis von 1 Weichkapsel möglichst nicht zu überschreiten. In höheren Dosen, mehr als 5 Weichkapseln pro Tag bzw. 25.000 I.E. Vitamin A pro Tag, über einen längeren Zeitraum sollte das Arzneimittel nur auf ärztliche Verordnung und unter ärztlicher Kontrolle eingenommen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hohe Dosen Vitamin A können den antikoagulativen Effekt von Dicumarol und Warfarin verstärken.

Tetrazykline können in Kombination mit Vitamin A zu einer Hirndrucksteigerung führen.

Eine Kombination von Vitamin A und Retinsäure bzw. Retinsäure-Derivaten ist zu vermeiden, da die Gefahr einer Hypervitaminose besteht.

Gleichzeitige Gabe von Vitamin A mit Colestyramin oder Neomycin kann zu einer verminderten Resorption von Vitamin A führen.

Die Wirkung von Vitamin E wird bei gleichzeitiger Einnahme von Eisenpräparaten vermindert. Bei der Einnahme von Eisenpräparaten empfiehlt es sich, Vitamin A+E Hevert Kapseln mit mehreren Stunden Abstand einzunehmen.

Bei durch Malabsorption bedingtem, kombinierten Vitamin E- und Vitamin K-Mangel sowie bei Gabe von Vitamin K-Antagonisten (zum Beispiel orale Antikoagulantien) ist die Blutgerinnung sorgfältig zu überwachen, da es in Einzelfällen zu einem starken Abfall von Vitamin K kam.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

In der Schwangerschaft ist auf jeden Fall Rücksprache mit dem Arzt zu halten.

Vitamin A

In der Schwangerschaft beträgt die empfohlene maximale Tagesdosis 2,4 mg Retinol-Äquivalente bzw. 8.000 I.E. und die maximale Einzeldosis 0,9 mg Retinol-Äquivalente bzw. 3.000 I.E.

Vitamin A ist plazentagängig und geht in die Muttermilch über. Bei der Einnahme hoher Dosen Vitamin A während der Schwangerschaft besteht die Gefahr kindlicher Missbildungen.

Vitamin E

Die empfohlene tägliche Vitamin E-Zufuhr beträgt in der Schwangerschaft 13 mg und in der Stillzeit 17 mg. Bisherige Erfahrungen haben keine nachteiligen Effekte für den Fötus durch höhere Dosen erkennen lassen.

Vitamin E wird in die Muttermilch ausgeschieden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Keine bekannt.

4.8 Nebenwirkungen

Bei bestimmungsgemäßem Gebrauch sind keine Nebenwirkungen zu erwarten (siehe aber 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit, 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sowie 4.9 Überdosierung).

Bei der Einnahme einer größeren Anzahl von Weichkapseln (mehr als 5 Weichkapseln täglich bzw. mehr als 25.000 I.E. Vitamin A pro Tag) über längere Zeit können Anzeichen einer Vitamin A-Überdosierungserscheinung folgender Art auftreten: Trockene, juckende, schuppige, erythematöse und entzündliche Hautveränderungen, Haarverlust, Zahnfleischentzündungen, Reizbarkeit, Appetitverlust, Erbrechen, Kopfschmerzen, Vergrößerung von Leber, Milz, Lymphknoten, Entkalkung von Knochen und Frakturen.

Sehr selten treten bei hohen Dosen in einem Bereich von 1200 mg alpha-Tocopherolacetat (entsprechend 800 mg RRR-alpha-Tocopherol-Äquivalente) Magen- und Darmbeschwerden auf.

Bei längerer Einnahme von Dosen über 600 mg alpha-Tocopherolacetat (entsprechend 400 mg RRR-alpha-Tocopherol-Äquivalente) kann es zu einer Senkung des Schilddrüsenhormonspiegels im Serum kommen.

Das Arzneimittel enthält Erdnussöl und Sojaöl. Erdnussöl und Sojaöl können selten schwere allergische Reaktionen hervorrufen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Bei einem Retinol-Serumspiegel von mehr als 1 mg/l kann von einer Hypervitaminose A ausgegangen werden. Bei schwangeren Frauen ist eine teratogene Wirkung möglich.

Eine akute Hypervitaminose A kann auftreten ab einer einmaligen Aufnahme von etwa 500 mg Retinol-Äquivalenten bzw. 1,5 Millionen I.E. Vitamin A bei Erwachsenen, 100 mg bzw. 300.000 I.E. bei Kindern und 30 mg bzw. 100.000 I.E. bei Kleinkindern.

Die Vergiftungssymptome äußern sich in Kopfschmerzen, starker Müdigkeit, Übelkeit, Papillenödem. Nach 24 Stunden tritt eine massive Schuppung der Haut ein. Bei Kindern kann eine Vorwölbung der Fontanelle auftreten. Es kommt zu erhöhter Fibrinolysezeit, erniedrigtem Quickwert, erhöhten GOT- und GPT-Werten. Die Symptome bilden sich nach 36 Stunden zurück.

Eine chronische Hypervitaminose A kann bei Erwachsenen bei einer längerfristigen, täglichen Vitamin A-Gabe von 30 mg Retinol-Äquivalenten bzw. 100.000 I.E. Vitamin A auftreten, bei Kindern bei Tagesdosen von 18.000 bis 60.000 I.E. Bei gestörter Leber- oder Nierenfunktion ist eine Hypervitaminose A auch schon bei weit geringeren Dosen möglich.

Frühsymptome einer chronischen Vergiftung sind trockene und schuppige Haut, Pruritus, Rhagaden, Störung des Haarwachstums, Müdigkeit, Knochenschmerzen und Hämorrhagie.

Spätsymptome sind Hepatosplenomegalie, Hypertrophie fettspeichernder Leberzellen, Leberfibrose, Sklerose der Leberzentralvenen, Leberzirrhose durch portalen Hochdruck und Aszites, Pseudotumor cerebri durch Druckerhöhung des zerebrospinalen Liquors, Erhöhung der alkalischen Phosphatase und des Serumkalziums.

Bei Kindern kann es im Verlauf einer chronischen Intoxikation zu frühzeitigem Epiphysenschluss, Verdickung der kortikalen Regionen der langen Röhrenknochen und in Folge zu Wachstumsverzögerungen kommen.

Eine Hypervitaminose E ist auch nach jahrelanger Verabreichung hoher Dosen nicht bekannt geworden.

In Einzelfällen treten bei Dosen ab 1200 mg alpha-Tocopherolacetat Magen- und Darmbeschwerden auf.

Bei längerer Einnahme von 600 mg alpha-Tocopherolacetat täglich kann es zu einer Senkung des Schilddrüsenhormonspiegels im Serum kommen.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Absetzen des Präparates und symptomatische Behandlung (eventuell induziertes Erbrechen, Magenspülung oder salinische Abführmittel).

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Vitaminpräparat, Kombination

ATC-Code: A11JA20

Vitamin A

Vitamin A gehört zu den fettlöslichen essenziellen Vitaminen. Der Begriff umfasst Retinol und seine Ester, d.h. alle Substanzen, die die biologische Wirkung von Retinol besitzen, weil sie in Retinal und Retinsäure umgewandelt werden. Provitamine sind beta-Carotin und etwa 50 Carotinoide, die über mindestens einen unsubstituierten Ring in beta-Konfiguration verfügen.

Die Angabe der biologischen Vitamin-A-Wirkung erfolgt in Internationalen Einheiten (I.E.) und in Retinol-Äquivalenten (RE). Einem Retinol-Äquivalent (RE) entsprechen nach WHO 1 µg Retinol, 6 µg beta-Carotin und 12 µg eines Carotinoids, das als Pro-Vitamin wirkt. Eine Internationale Einheit Vitamin A entspricht 0,3 µg Retinol-, 0,34 µg Retinolacetat- bzw. 0,55 µg Retinolpalmitat-Äquivalenten.

Vitamin A beeinflusst in den Zielzellen die Proteinsynthese und die Synthese von Glykolipiden und Glykoproteinen, in der Mannose und Galaktose enthalten sind. Es reguliert Zellwachstum und Zelldifferenzierung durch veränderte Genexpression von Enzymen und Wachstumsfaktoren, die für Zellentwicklung und Zellregeneration erforderlich sind. Im Wesentlichen lassen sich drei Wirkungsbereiche unterscheiden:

- Retinol wirkt auf Wachstum und Differenzierung der epithelialen und mesenchymalen Strukturen des Knochens.
- Vitamin A beeinflusst Fortpflanzung und embryonale Entwicklung (Spermatogenese, Oogenese, Plazentaentwicklung und embryonale Morphogenese).
- Retinal beeinflusst den Sehvorgang. Ein ausgeprägter Mangel an Vitamin A

führt im vorderen Augenabschnitt zu Xerophthalmie (Verhornung und Austrocknung von Binde- und Hornhaut, die bis zur Erblindung führen kann). Auch Hören, Schmecken und Riechen sind von einer ausreichenden Vitamin A-Versorgung abhängig.

Vitamin E

Vitamin E ist der Name für alle Tocol- und Tocotrienolderivate, die qualitativ die biologische Aktivität von alpha-Tocopherol zeigen. Tocopherol beschreibt alle Mono-, Di- und Trimethyltolcole. Therapeutisch verwendet werden die alpha-Tocopherole und deren Ester, wozu alpha-Tocopherolacetat gehört.

Biologische Aktivität

Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) sowie das US National Research Council (NRC) verwenden zur Standardisierung der Tocopherole den Begriff „D-alpha-Tocopherol-Äquivalent“. Für die Praxis gilt folgender Umrechnungsfaktor (dabei entspricht 1 mg alpha-Tocopherol 2,32 µmol):

$$1 \text{ mg D,L-alpha-Tocopherolacetat} = 0,67 \text{ mg D-alpha-Tocopherol-Äquivalent} = 1,00 \text{ I.E.}$$

Vitamin E ist das wesentliche radikalkettenunterbrechende Antioxidans in biologischen Membranen, es wirkt als phenolisches Antioxidans und muss aus seiner Radikalform (Chromanoxy) regeneriert werden, dabei gibt es eine Wechselwirkung mit Vitamin C und Glutathion.

Vitamin E beeinflusst die Fluidität biologischer Membranen sowie die Aktivität verschiedener Enzyme. Es hemmt die Thromboxan-, Leukotrien- und Prostacyclinbiosynthese. Enge biochemische Verknüpfungen von Vitamin E mit Vitamin A bezüglich ihrer antioxidativen Funktionen sind bekannt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Vitamin A

Nach oraler Gabe werden Retinol und seine Ester bei Anwesenheit von Gallensäuren nahezu vollständig resorbiert. Als Retinylester werden sie durch Chylomikronen zur Leber transportiert und dort gespeichert. Hieraus ergibt sich unmittelbar nach Vitamin-A-Aufnahme ein hoher Retinylester-Plasmaspiegel. Aus der Leber wird Retinol freigesetzt und von Retinol-bindenden Proteinen (RBP) zu den Zielorganen transportiert. Retinol bzw. seine im Zielorgan aktiven Metaboliten werden dort an zytosolische Rezeptorproteine gebunden.

Die durchschnittliche Konzentration von Retinol in der Leber beträgt 1 bis 3 mg/l, im Plasma 0,3 bis 0,7 mg/l. Vitamin E steigert die Gewebespeicherung von Vitamin A. Die Halbwertszeit von Retinylestern in der Leber beträgt 50 bis 100

Tage. Die Halbwertszeit verringert sich bei starkem Alkoholkonsum.

Auch bei Berücksichtigung der Konzentration des Retinol-bindenden-Proteins (RBP) erlauben die Plasmaspiegel keine zuverlässige Diagnose einer Hypovitaminose A wegen der hohen Leberspeicherung und der bislang noch nicht in allen Einzelheiten geklärten, peripheren Regulation des Vitamin-A-Spiegels. Nach Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Ernährung gilt ein Retinol-Plasmaspiegel unter 300 ng/l als Anhaltspunkt für einen Vitamin-A-Mangel.

Vitamin A wird Cytochrom-P-450-abhängig hydroxyliert, anschließend glukuronidiert und renal eliminiert. Vitamin A ist plazentagängig und geht in die Muttermilch über.

Vitamin E

Die Resorption von Vitamin E erfolgt passiv; sie beträgt im physiologischen Bereich 25 bis 60% und nimmt im höheren Dosisbereich ab. Eine 10-fache Erhöhung der Einnahme von Tocopherol führt zu einer Verdoppelung der Plasmakonzentration. Der Prozess ist abhängig vom Fettgehalt der Nahrung sowie von der Anwesenheit von Gallensäuren und Pankreassaft.

Die Ester des Tocopherols müssen vor der Aufnahme über die Mukosa zunächst hydrolysiert werden. RRR-alpha-Tocopherol wird aus den Acetylestern schneller freigesetzt als SRR-alpha-Tocopherol. Vitamin E erscheint zunächst in Chylomikronen und ist dann hauptsächlich assoziiert mit den beta-Lipoproteinen des Plasmas.

70-80 % von intravenös appliziertem radioaktiven Vitamin E wird innerhalb einer Woche über die Leber ausgeschieden, der Rest erscheint im Urin als Glukuronide der Tocopheronsäure und ihres gamma-Lactons. Andere Metabolite chinoider Strukturen sowie Dimere und Trimere wurden in Geweben gefunden.

Es gibt kein Speicherorgan für Vitamin E, jedoch findet man die größten Reserven im Fettgewebe, in der Leber und im Muskel. Der Plasmaspiegel steigt bei intensiver Muskeltätigkeit an.

Die biologische Halbwertszeit, gemessen für RRR-alpha-Tocopherol bei Ratten, beträgt in Leber und Lunge 7 bis 10 Tage, im Nervengewebe etwa das 10-fache.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Vitamin A

Akute Toxizität

siehe Ziffer 4.9 Überdosierung

Chronische Toxizität / Subchronische Toxizität

siehe Ziffer 4.9 Überdosierung

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Es fehlen Hinweise auf mutagene und karzinogene Wirkungen.

Reproduktionstoxizität

Im Tierexperiment wirken sowohl Vitamin-A-Mangel als auch Vitamin-A-Überdosierungen teratogen.

Ausreichende Erfahrungen über die Sicherheit bei der Anwendung hoher Dosen in der Schwangerschaft und Stillzeit liegen für den Menschen nicht vor. Bei Einnahmen zwischen 25.000 und 150.000 I.E. pro Tag während der ersten drei Schwangerschaftsmonate sind in mehreren Fällen Fehlbildungen beschrieben worden.

Vitamin E

Akute, chronische und sub-chronische Toxizität

Nach tierexperimentellen Untersuchungen ist Vitamin E weitgehend untoxisch (LD₅₀ bei der Maus mehr als 50 g/kg, bei der Ratte mehr als 5 g/kg). Es erzeugt in Dosen von 0,5 bis 1,0 g/d über mehrere Wochen praktisch keine toxischen Effekte.

Reproduktionstoxizität

Mögliche Störungen der Fertilität nach Vitamin E-Gaben, die oberhalb der täglichen empfohlenen Dosis liegen, sind nicht ausreichend untersucht worden.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Butylhydroxyanisol (Ph.Eur.), Butylhydroxytoluol (Ph.Eur.), Erdnussöl, Gelatine, Glycerol 85 %, Polysorbat 20, Sojaöl (Ph.Eur.), Sorbitol (Ph.Eur.), Eisenoxid-gelb, Titandioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3. Dauer der Haltbarkeit

36 Monate

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahme für die Aufbewahrung

Das Arzneimittel bitte vor Licht geschützt und nicht über 30 °C lagern.

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackungen zu 50 Weichkapseln **N 3**

Musterpackung zu 50 Weichkapseln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Hevert-Arzneimittel GmbH & Co. KG
In der Weiherweise 1
D-55569 Nussbaum
Telefon: (06751) 910-0
Telefax: (06751) 910-150
www.hevert.de

8. Zulassungsnummer

Zul.-Nr.: 6912.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

23.10.2003

10. Stand der Information

November 2013

11. Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig