

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Vitadral® Tropfen 30,2 mg/ml, Tropfen zum Einnehmen, Lösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Wirkstoff: Retinolpalmitat

1 ml (ca. 27 Tropfen) Lösung Vitadral Tropfen enthält 30,2 mg Retinolpalmitat (entsprechend 54900 I.E.).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Butylhydroxytoluol, Erdnussöl

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

Hinweis

Retinolpalmitat gehört zu den Stoffen, die zusammenfassend als „Vitamin A“ bezeichnet werden (s. Ziffer 5. „Pharmakologische Eigenschaften“).

3. Darreichungsform

Klare, gelbe Tropfen zum Einnehmen, Lösung

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Therapie eines Vitamin-A-Mangels, der ernährungsmäßig nicht ausgeglichen werden kann.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Siehe Tabelle

Für andere Einnahmemengen stehen Präparate mit höherem Wirkstoffgehalt zur Verfügung.

Vitadral Tropfen können auf einen Löffel getropft und unverdünnt oder mit nicht heißen Getränken oder Speisen gemischt eingenommen werden.

Die Dauer der Behandlung richtet sich nach dem Krankheitsverlauf.

4.3 Gegenanzeigen

Vitadral Tropfen dürfen nicht angewendet werden bei

- Überempfindlichkeit gegen Retinolpalmitat (Vitamin A), Erdnuss oder Soja oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Therapie mit Retinsäure und ihren Derivaten;
- Hirndrucksteigerung;
- Hypervitaminose A;
- Unverträglichkeit eines Bestandteils von Vitadral Tropfen.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vitamin-A-Substitution kann bei hämodialysierten Patienten zu einer Hypervitaminose A in Kombination mit Hyperkalzämie führen. Der Vitamin-A-Status solcher Patienten sollte daher überwacht werden.

Patienten mit einer schweren Form von 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.

Altersgruppe	Tropfen pro Tag	mg/Tag	I.E./Tag
Kinder unter 1 Jahr	2–3	2,2–3,3	4000–6000
Kinder 1 bis 3 Jahre	3–6	3,3–6,6	6000–12000
Kinder 4 bis 6 Jahre	5–12	5,5–13,2	10000–24000
Kinder 7 bis 10 Jahre	8–25	8,8–27,50	16000–50000
Jugendliche ¹ 11 bis 17 Jahre	10–40	11,0–44,0	20000–80000
Erwachsene ¹	13–40	14,3–44,0	26000–80000

¹ ausgenommen Schwangere und nicht im gebärfähigen Alter (siehe auch „4.6 Schwangerschaft und Stillzeit“)

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

Butylhydroxytoluol kann örtlich begrenzt Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis), Reizungen der Augen und Schleimhäute hervorrufen.

Sonstige Hinweise

Vorkommen und Bedarfsdeckung

Leber, Milch und Butter sind die Hauptquellen für Vitamin A (Retinol und Retinylester). Daneben kommt es in Eigelb, Sahne, Käse und Fischen vor, aber nicht in pflanzlichen Lebensmitteln. Im Gegensatz hierzu ist Provitamin A (Carotin und Carotinoide) u. a. enthalten in Möhren, Spinat, Tomaten und Rosenkohl.

Leber kann Vitamin A in Konzentrationen enthalten, die besonders in der Frühschwangerschaft zu kindlichen Missbildungen führen können (bis über 100.000 I.E./100 g). Schwangere im ersten Trimenon und Frauen mit Kinderwunsch sollten deshalb auf den Verzehr von Leber verzichten und statt dessen vermehrt carotinreiche Säfte und Gemüse zu sich nehmen. Im zweiten und dritten Trimenon ist der Verzehr von Leber bezüglich der darin enthaltenen Vitamin-A-Konzentrationen unbedenklich.

Frauen im gebärfähigen Alter sollten im Allgemeinen keine größeren Mengen Leber auf einmal verzehren. Häufigere kleine Portionen (50–75 g) sind vorzuziehen.

Mangelscheinungen

Vitamin-A-Mangelzustände sind bei Gesunden in geographischen Regionen mit hochwertigem und ausreichendem Nahrungsangebot äußerst selten.

Ein ausgeprägter und damit behandlungsbedürftiger Vitamin-A-Mangel kann jedoch auftreten bei Maldigestion und Malabsorption im Rahmen gastrointestinaler Erkrankungen, wie z. B. Morbus Crohn und Sprue, bei ileojejunalem Bypass, Pankreaserkrankungen, parenteraler Ernährung über einen längeren Zeitraum und infolge Alkoholabusus.

Bei der Vitamin-A-Mangelernährung stehen charakteristische ophthalmologische Symptome im Vordergrund, die nach WHO entsprechend ihrem Schweregrad eingeteilt werden:

- X_N = Nachtblindheit
- X_{1A} = konjunktivale Xerose
- X_{1B} = Bitot-Flecke
- X₂ = corneale Xerosis

X_{3A} = corneale Ulzeration bzw. Keratomalazie (kleiner als ein Drittel der Cornea-Oberfläche)

X_{3B} = Keratomalazie (größer als ein Drittel der Cornea-Oberfläche)

X_S = corneale Vernarbung

X_F = Fundus-Xerophthalmie

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hohe Dosen Vitamin A können den anti-koagulativen 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, Colestipol oder Neomycin kann zu einer verminderten Resorption von Vitamin A führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Vitadral Tropfen dürfen wegen der Gefahr von kindlichen Missbildungen nicht angewendet werden

- in der Schwangerschaft in Tagesdosen über 10.000 I.E.;
- bei Frauen im gebärfähigen Alter ohne zuverlässigen Konzeptionsschutz, wenn die Möglichkeit einer Schwangerschaft besteht in Tagesdosen über 10.000 I.E.

Falls eine Vitamin-A-Gabe dennoch erforderlich ist, 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.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100 – < 1/10)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000 - < 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000 - < 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Erdnussöl kann selten schwere allergische Reaktionen hervorrufen. (Siehe auch 4.6 „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“, 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ sowie 4.9 „Überdosierung“).

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

a) 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, Nykturie, Reizbarkeit, Anorexie und Gewichtsverlust, leichtem Fieber, subkutanen Schwellungen und Tinnitus. 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. Sehr selten treten Anämie und Thrombozytopenie auf.

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 zerebralen

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.

b) **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: Verdauungstrakt und Stoffwechsel, Vitamine, Vitamin A + D inklusive deren Kombinationen, Vitamin A, Monopräparat, Retinol
ATC-Code: A11CA01

Vitamin A gehört zu den fettlöslichen essentiellen 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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute Toxizität

siehe Ziffer 4.9 Überdosierung

b) Chronische Toxizität/Subchronische Toxizität

siehe Ziffer 4.9 Überdosierung

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Es fehlen Hinweise auf mutagene und karzinogene Wirkungen.

d) Reproduktionstoxizität

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

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Butylhydroxytoluol (Ph. Eur.), Erdnussöl

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher nicht bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 2 Jahre.

Haltbarkeit nach Anbruch des Behältnisses: 8 Wochen

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Wenn Vitadral Tropfen bei zu niedrigen Temperaturen im Kühlschrank trüb oder fest geworden sind, sollen sie vor Beginn der Einnahme durch leichtes Erwärmen auf Zimmertemperatur wieder verflüssigt werden. Während des Gebrauchs sollten Vitadral Tropfen bei Zimmertemperatur aufbewahrt werden. Bitte beachten Sie die Haltbarkeit nach Öffnen des Behältnisses.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflaschen mit Tropfeinsatz und Schraubkappe
 Tropfflasche zu 30 ml Lösung
 Tropfflasche zu 50 ml Lösung
 Unverkäufliches Muster
 Tropfflasche zu 10 x 50 ml Lösung (Klinikpackung)
 Tropfflasche zu 10 x 30 ml Lösung (Klinikpackung)
 Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Beim Tropfvorgang muss die Flasche senkrecht gehalten werden.

7. Inhaber der Zulassung

Aristo Pharma GmbH
 Wallenroder Straße 8–10
 13435 Berlin
 Telefon: +49 30 71094-4200
 Telefax: +49 30 71094-4250

8. Zulassungsnummer

3000071.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

10.04.2000/27.11.2007

10. Stand der Information

05/2016

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Postfach 11 01 71

10831 Berlin