

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ (SPC)

### 1. Εμπορική ονομασία του φαρμακευτικού προϊόντος:

**ENIOL-A**

### 2. Ποιοτική & Ποσοτική σύνθεση:

Βιταμίνη E (dl- $\alpha$ -tocopheryl acetate, dl- $\alpha$ -τοκοφερόλη οξεική)

Βιταμίνη A (Retinol acetate, ρετινόλη οξεική)

Χημική ονομασία:

Βιταμίνη E: 2,5,7,8-τετραμεθυλο-2-(4',8',12'-τριμεθυλοτριδεκυλο)-6-χρωμανυλεστέρα

Βιταμίνη A: 3,7-dimethyl-9-(2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-2,4,6,8-nonatetraen-1-ol.

Συντακτικός τύπος:

Βιταμίνη E:  $C_{31}H_{52}O_3$ .

Βιταμίνη A:  $C_{22}H_{32}O_2$ .

Κάθε κάψουλα περιέχει 50mg (50 I.U.) βιταμίνης E και 25.000 I.U. βιταμίνης A.

### 3. Φαρμακοτεχνική μορφή: Μαλακές κάψουλες ζελατίνης (soft gelatin capsules).

### 4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

#### 4.1. Ενδείξεις:

Αποβιταμίνωση ή υποβιταμίνωση A.

#### 4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:

Θεραπεία καταστάσεων υποβιταμίνωσης

Αβιταμίνωση με ξηροφθαλμία: 500 000 I.U. (20 κάψουλες) ημερησίως για 3 ημέρες και εν συνεχεία 50 000 I.U. ημερησίως (2 κάψουλες) για 2 εβδομάδες.

Υποβιταμίνωση: 100 000 I.U. (4 κάψουλες) ημερησίως για 3 ημέρες και εν συνεχεία 50000 I.U. ημερησίως (2 κάψουλες) για 2 εβδομάδες.

Θεραπεία συντηρήσεως: 10 000 - 20 000 I.U. ημερησίως για 2 μήνες, ή μία κάψουλα ENIOL-A ημερησίως για 20 - 40 ημέρες.

Οι κάψουλες μπορούν να λαμβάνονται μετά τα γεύματα ή μεταξύ τους.

#### 4.3. Αντενδείξεις:

Υπερβιταμίνωση A, σύνδρομα δυσαπορροφήσεως, υπερευαισθησία.

#### 4.4. Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις & ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση:

- Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια που υφίστανται αιμοδιάλυση έχει περιγραφεί τοξική δράση της βιταμίνης A με υπερασβεστιαμία και αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης του αίματος.
- Η υπέρμετρη (πάνω από 25 000 I.U. ημερησίως) και κυρίως η παρατεταμένη λήψη βιταμίνης A συνεπάγεται σοβαρές τοξικές επιδράσεις με χαρακτηριστικές κλινικές εκδηλώσεις (βλ. υπερδοσολογία), πρέπει να υπάρχει στενή ιατρική παρακολούθηση.

- Συνιστάται η αποφυγή εκθέσεως στην ηλιακή ακτινοβολία.
- Η συγκέντρωση της βιταμίνης Α στο αίμα δεν έχει άμεση σχέση με την ηπατική αποθήκευση. Η ηπατική αποθήκευση πρέπει να επαρκεί πριν διακοπή η θεραπεία.

#### **4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:**

- Κουμαρινικά, ενίσχυση αντιπηκτικής δράσης κουμαρινικών.
- Χολεστυραμίνη, μείωση απορροφήσεως βιταμίνης Ε και Α.
- Τα αντισυλληπτικά χάπια αυξάνουν τα επίπεδα της βιταμίνης Α στο αίμα.

#### **4.6. Κύηση και γαλουχία:**

##### **Χρήση κατά την κύηση**

Η χρήση του EVIOL-A κατά την εγκυμοσύνη απαγορεύεται διότι περιέχει πάνω από την επιτρεπόμενη ημερήσια δόση (δηλαδή > 5000 I.U.).

Η ασφάλεια της χορήγησης βιταμίνης Α σε πόσοτες που υπερβαίνουν τις 5000I.U. ημερησίως κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν έχει προς το παρόν τεκμηριωθεί.

Η χρήση βιταμίνης Α καθ' υπέρβαση της συνιστώμενης διαιτητικής ποσότητας ενδέχεται να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο εάν χορηγηθεί σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα έχουν εμφανίσει βλάβες στο έμβρυο σε διάφορα είδη, οι οποίες σχετίζονται με υπερβολική δόση. Έχουν καταγραφεί δισπλασίες του ΚΝΣ, του ματιού, του υπερώα, και του ουρογεννητικού συστήματος.

Χορήγηση βιταμίνης Α καθ' υπέρβαση της συνιστώμενης διαιτητικής ποσότητας αντενδείκνυται σε γυναίκες που είναι έγκυες ή ενδέχεται να εγκυμονήσουν. Εάν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης χορηγείται βιταμίνη Α ή εάν η ασθενής εγκυμονήσει ενώ λαμβάνει βιταμίνη Α θα πρέπει να ενημερωθεί για την πιθανότητα βλάβης στο έμβρυο.

##### **Χρήση κατά τη διάρκεια της γαλουχίας**

Το μητρικό γάλα παρέχει επαρκή ποσότητα βιταμίνης Α στα βρέφη εκτός εάν της μητέρας η διατροφή είναι τελείως ανεπαρκής. Η συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 5000I.U.

#### **4.7. Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:** Καμμία.

#### **4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες:**

βλέπε Υπερδοσολογία.

#### **4.9. Υπερδοσολογία:**

Σε τυχόν εμφάνιση εκδηλώσεων υπερβιταμίνωσης Α επιβάλλεται άμεση διακοπή της.

Οι τοξικές εκδηλώσεις εξαρτώνται από την ηλικία, τη δόση και την διάρκεια χορήγησης.

Η ακόλουθες ποσότητες έχουν αναφερθεί ως τοξικές λαμβανόμενες από το στόμα.

**Οξεία τοξικότητα:** Σημεία αύξησης της ενδοκρανιακής πίεσης εμφανίζονται (αναπτύσσονται) μέσα σε 8 έως 12 ώρες και ακολουθεί απολέπιση του δέρματος σε διάστημα ολίγων ημερών. Μια δόση, 25 000 I.U. ανά κιλό βάρους σώματος, έχει προκαλέσει οξεία τοξικότητα.

*Βρέφη:* Πάνω από 350 000 I.U.

*Ενήλικες:* Πάνω από 2 εκατομμύρια μονάδες (I.U.).

**Χρόνια τοξικότητα:** (4000 I.U. ανά κιλού βάρους σώματος επί 6 έως 15 μήνες).

*Βρέφη,* 3 έως 6 μηνών: 18 500 I.U. (υδατοδιαλυτή) ημερησίως επί 1 έως 3 μήνες.

*Ενήλικες:* 1 εκατομμύριο μονάδες (I.U.) ημερησίως επί 3 ημέρες, 50 000 I.U. ημερησίως για περισσότερο από 18 μήνες ή 500 000 I.U. ημερησίως για 2 μήνες.

## **Σύνδρομο υπερβιταμίνωσης Α**

1. Γενικές εκδηλώσεις: κόπωση, αδιαθεσία, λήθαργος, κοιλιακές διαταραχές, ανορεξία, νυκτερινοί ιδρώτες και ναυτία.
2. Ειδικές εκδηλώσεις:
  - Σκελετικές: καθυστέρηση στην ανάπτυξη, πάχυνση του περιοστέου των μακρών κυρίως οστών, οστικοί πόνοι, μεταναστευτική αρθραλγία, πρώιμη σύγκλειση των επιφύσεων.
  - ΚΝΣ: ευερεθιστότητα, πονοκέφαλος, ίλιγγος, αύξηση της ενδοκρανιακής πίεσης με οίδημα της θηλής, εξώφθαλμος.
  - Δερματολογικές: χειλίτιδα, ξηρότητα, ευθραστότητα, αλωπεκία, απολέπιση, υπέρχρωση του δέρματος, ερύθημα, γενικευμένος κνησμός και γλωσσίτιδα.
  - Άλλες: ολιγομηνόρροια, διόγκωση του ήπατος και σπλήνας, ίκτερος, λευκοπενία, οίδημα, περιεκτικότητα βιταμίνης Α στο πλάσμα πάνω από 1200 μονάδες ανά 100ml, πολυδιψία, πολυουρία, υπερασβεστιαμία.

Η υπερβιταμίνωση με βιταμίνη Α αντιμετωπίζεται με άμεση διακοπή της βιταμίνης μαζί με συμπτωματική και υποστηρικτική θεραπεία. Εάν η υπερασβεστιαμία δεν υποχωρεί χορηγείται διάλυμα 0,9% NaCl ενδοφλεβίως, πρεδνιζόνη και καλσιτονίνη. Συνιστάται να γίνεται έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας. Η ηπατική βλάβη μπορεί να είναι μη αναστρέψιμη.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1. Ιδιότητες και ενέργειες:**

Κύρια πηγή βιταμίνης Α αποτελούν οι ζωικές τροφές. Απαντάται ως προβιταμίνη Α (β-καροτένιο), ρετινόλη, ρετινάλη και ρετινοϊκό οξύ. Τα δύο τελευταία αντιπροσωπεύουν οξειδωμένα παράγωγα της ρετινόλης. Η βιολογική σημασία της βιταμίνης Α προσδιορίζεται και από τις τρεις αυτές μορφές. Η ρετινόλη, η μορφή με την οποία αποθηκεύεται στο ήπαρ, είναι απαραίτητη για την σωματική ανάπτυξη, την προστασία και ακεραιότητα του επιθηλιακού ιστού και την αναπαραγωγή. Το ρετινοϊκό οξύ διαθέτει τη βιολογική δράση της ρετινόλης πλην εκείνης της αναπαραγωγής. Η ρετινάλη μαζί με την ρετινόλη, εξασφαλίζουν την όραση στο ημίφως, με την παραγωγή της ροδοψίνης από την ένωση ρετινόλης-ρετινάλης με την οψίνη, μια ερυθρά χρωστική του αμφιβληστροειδούς. Η ισορετινοΐνη είναι συνθετικό παράγωγο της βιταμίνης Α. Η ακριβής φαρμακολογική δράση της δεν είναι γνωστή έχει όμως διαπιστωθεί ανασταλτική ενέργεια στην έκκριση του σμήγματος και τη σύνθεση της κερατίνης. Εφαρμόζεται τελευταία στη θεραπεία της ακμής.

Υποβιταμίνωση Α μπορεί να προκληθεί από διαταραχές στην αποθήκευση (π.χ. κίρρωση του ήπατος), απορρόφηση (απόφραξη ή συρίγγια χοληφόρων, παγκρεατοπάθειες, κοιλιοκάκη κ.ά.), μεταφορά (έλλειψη λευκωμάτων) και πολύ σπάνια από ανεπαρκή πρόσληψη. Μόνη της η υποβιταμίνωση Α είναι πολύ σπάνια και συνήθως συνοδεύεται από έλλειψη και των λοιπών λιποδιαλυτών βιταμινών ή και των άλλων βιταμινών σε παρατεινόμενες καταστάσεις στέρησης. Σε καλά διατρεφόμενα άτομα οι αποθήκες της βιταμίνης Α επαρκούν για τις ανάγκες 2 περίπου ετών. Πρώτη εκδήλωση της υποβιταμίνωσης Α είναι η νυκταλωπία και ακολουθούν ξηροφθαλμία, εξελκώσεις του κερατοειδούς και υπερκεράτωση της επιδερμίδας.

Υπερβιταμίνωση από λήψη με την τροφή (καροτιναιμία) είναι ασυνήθης και μόνη εκδήλωση είναι η κίτρινη χροιά του δέρματος. Η τελευταία υποχωρεί με τη διακοπή της πρόσληψης. Αντιθέτως, η υπέρμετρη και κυρίως η παρατεταμένη λήψη βιταμίνης Α

συνεπάγεται σοβαρές τοξικές επιδράσεις με χαρακτηριστικές κλινικές εκδηλώσεις (βλ. υπερδοσολογία). Η υποχώρησή τους απαιτεί μακρό χρονικό διάστημα γιατί η απομάκρυνση της βιταμίνης Α από τις αποθήκες διενεργείται με πολύ βραδύ ρυθμό.

Η βιταμίνη Ε αντιπροσωπεύει βασικό ρυθμιστή των οξειδοαναγωγικών εξεργασιών στους ιστούς, συμμετέχει στον μεταβολισμό των λιπών και ασκεί προστατευτική δράση στην κυτταρική μεμβράνη, ιδιαίτερα των ερυθρών αιμοσφαιρίων, εμποδίζοντας την αυτοοξειδωση των λιπιδίων της και την κυτταρόλυση και παρεμποδίζει την παραγωγή νιτροζαμινών. Η βιταμίνη Ε διευκολύνει την απορρόφηση, την εναπόθεση στο συκώτι της βιταμίνης Α, ακόμη προστατεύει τα άτομα από την υπερβιταμίνωση.

Η αναβολική δράση της βιταμίνης Α στα επιθηλιακά κύτταρα είναι καλά εδραιωμένη από πολλά χρόνια. Τα πρόσθετα πλεονεκτήματα από την σύγχρονη χορήγηση των δυο βιταμινών συνοψίζονται:

α) στην ενίσχυση και την προστασία της δράσης της βιταμίνης Α, που εύκολα οξειδώνεται, από την αντιοξειδωτική δράση της βιταμίνης Ε.

β) στην προστασία των αγγείων από την αρτηριοσκλήρυνση, (επί πειραματοζώων) που είναι σημαντικότερη όταν χορηγηθούν οι δύο βιταμίνες μαζί.

Οι ημερήσιες ανάγκες σε βιταμίνη Α υπολογίζονται για τους άνδρες σε 5000 I.U., τις γυναίκες σε 4000 I.U., τα παιδιά σε 2000 έως 3500 I.U. ανάλογα με την ηλικία τους και τα βρέφη 2000 I.U.

Η βιταμίνη Ε συμμετέχει στο σχηματισμό μεσοδερμικής προέλευσης ιστών (θεμέλιος ουσία, κολλαγόνο, ελαστικές ίνες του συνεκτικού ιστού, λείους και γραμμωτούς μυς, αιμοφόρα αγγεία, κλπ.) και στην συντήρηση των λειτουργιών τους. Η βιταμίνη Ε συμμετέχει σε κυτταρικό επίπεδο, στο μεταβολισμό των νουκλεϊνικών οξέων και στις αναπνευστικές λειτουργίες των κυττάρων.

Η βιταμίνη Ε δρα ως βιολογικό αντιοξειδωτικό προλαμβάνοντας την αυτόματη οξειδωση πολυακόρεστων ενώσεων προς επιβλαβείς ελεύθερες ρίζες καθώς και στη δημιουργία καρκινογόνων νιτροζαμινών. Ελαττώνει την τοξική ενέργεια του οξυγόνου και βελτιώνει την οικονομία στη χρήση του.

Εξαιτίας των λιπόφιλων ιδιοτήτων της, η βιταμίνη Ε αθροίζεται στις μεμβράνες προστατεύοντας έτσι τις λειτουργικά σημαντικές κυτταρικές δομές, κατά κύριο λόγο μέσω της αναστολής της υπεροξειδωσής των λιπιδίων. Η βιταμίνη Ε παίζει κυρίαρχο ρόλο στη σταθεροποίηση των λιποσωμικών, μιτοχονδριακών και τριχοειδών μεμβρανών, διατηρώντας με τον τρόπο αυτό την αντίσταση των ερυθροκυττάρων σε φυσιολογικά επίπεδα. Με τον ίδιο τρόπο συνεισφέρει στην αύξηση της φαγοκυττάρωσης.

Η έλλειψη βιταμίνης Ε οδηγεί μέσω της υπεροξειδωσής των λιπιδίων στην συνάθροιση λιποφουξίνης, που αποτελεί την καστανοκίτρινη χρωστική της τρίτης ηλικίας. Σοβαρή ένδεια βιταμίνης Ε που οφείλεται σε διαταραχή της απορρόφησης (σύνδρομο βραχέος εντέρου, ατρησία των χοληφόρων ή παγκρεατική ανεπάρκεια) οδηγεί σε νευροπάθειες και μυοπάθειες. Μια λιγότερο συχνή αιτία ένδειας βιταμίνης Ε είναι η β-αλιποπρωτεϊναιμία.

Η βιταμίνη Ε παρεμβαίνει σε διάφορα επίπεδα του μεταβολισμού του αραχιδονικού οξέος ή των προσταγλανδινών. Σε υψηλές δόσεις έχει παρατηρηθεί αναστολή της συγκολλητικότητας των αιμοπεταλίων.

Η βιταμίνη Ε αναστέλλει την ινοπλασία πίσω από το φακό του οφθαλμού και την βρογχοπνευμονική δυσπλασία που συμβαίνουν κατά κύριο λόγο στα πρόωρα που βρίσκονται σε θερμοκοιτίδα.

Αποδεδειγμένα η χορήγηση της βιταμίνης Ε προκαλεί ανακατανομή των λιπιδίων του αίματος πιθανώς μέσω της ενεργοποίησης της υδρόλυσης του εστέρα LDL-χοληστερίνης.

Στη δυσλιποπρωτεϊναιμία (χαμηλά επίπεδα HDL-χοληστερίνης με σημαντικά αυξημένα επίπεδα LDL-χοληστερίνης) η βιταμίνη E πιστεύεται ότι επιφέρει ανακατανομή της χοληστερίνης με αύξηση των επιπέδων της αντι-αθηρογενετικής HDL-χοληστερίνης και μείωση των επιπέδων της αθηρογενετικής LDL-χοληστερίνης.

## **5.2. Φαρμακοκινητική**

Η βιταμίνη A είναι λιποδιαλυτή, η απορρόφηση της γίνεται από το έντερο, με την επενέργεια της χολής, παγκρεατικής λιπάσης και διαιτητικών λιπών. Μεταφέρεται στο ήπαρ μέσω του αίματος από χυλομικρά της λέμφου. Στον ορό η συνήθης περιεκτικότητα βιταμίνης A είναι 80 έως 300 I.U./ml. Αποθηκεύεται στο ήπαρ, το φυσιολογικό ήπαρ ενός ενήλικα περιέχει περίπου 100 έως 300 μg/g. Αποβάλλεται με τη χολή ως συνεζευγμένο γλυκουρονικό οξύ και ενά μικρό ποσοστό μετατρεπεται σε ρετινοϊκό οξύ και απεκκρίνεται από τα νεφρά. Το τελευταίο αυτό ερμηνεύει την αυτόχθονη υπερβιταμίνωση A που μπορεί να προκληθεί σε πάσχοντες από χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.

Όταν χορηγείται η βιταμίνη E από το στόμα, απορροφώνται περίπου 20 - 40% οξεικής α-τοκοφερόλης, κυρίως στη μεσαία μοίρα του λεπτού εντέρου. Όμως τα ποσοστά αυτά μειώνονται με την αύξηση της δοσολογίας. Η βέλτιστη απορρόφηση είναι πιθανή μόνο με την παρουσία χολής και παγκρεατικού υγρού.

Το μεγαλύτερο μέρος της βιταμίνης E ενώνεται στη λέμφο και το αίμα με το β-λιποπρωτεϊνικό τμήμα. Η απέκκριση γίνεται κυρίως δια των κοπράνων. Η απέκκριση δια των ούρων ανέρχεται γενικώς σε λιγότερο του 1% της βιταμίνης E που λήφθηκε από το στόμα, μέρος της οποίας απεκκρίνεται ως συνεζευγμένο γλυκουρονικό οξύ και μέρος με τη μορφή των μεταβολιτών 1-(3-υδρό-3-μέθυλο-5-καρβοξυπέντυλο)-3,5,6-τριμεθυλο-υδροκινόνης και των αντίστοιχων λακτονών.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

### **6.1. Κατάλογος με τα έκδοχα:**

**EVIOL-A:** Παραφίνη υγρή, ηλιέλαιο, ζελατίνη, γλυκερόλη & παραϋδροβενζοϊκός μεθυλεστέρας.

**6.2. Ασυμβατότητες:** Δεν έχουν αναφερθεί

**6.3. Διάρκεια ζωής:** 3 χρόνια (36 μήνες).

Το φάρμακο αυτό δεν πρέπει να χρησιμοποιείται μετά την ημερομηνία λήξης που επισημαίνεται πάνω στο κουτί.

**6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος:**

Το EVIOL-A πρέπει να διατηρείται σε θερμοκρασία κάτω των 25°C.  
Να αποφεύγεται η έκθεση του σε φως.

**6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη:**

Κουτιά με 20 κάψουλες σε αεροστεγή συσκευασία, blister.

**6.6. Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας:** GAP A.E.

**7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** 21257/2-4-2008

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

**ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:**

7-5-1977 / 2-4-2008

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: 6/2008**