

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Arovit 150.000 U.I./ml gocce orali soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene: vitamina A 150.000 U.I (in forma di Vitamina A palmitato 1.7 Mio UI/g stabilizzata con BHA/BHT).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Gocce orali, soluzione

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Profilassi e terapia della carenza di vitamina A e delle sindromi correlate quali, ad esempio: emeralopia, xeroftalmia, discheratosi cutanea.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Nelle forme di grave carenza la dose d'attacco è di 100.000 UI/die (20 gocce), per tre giorni. Proseguire poi con 50.000 UI/die (10 gocce) per due settimane. La dose di mantenimento sarà di 10.000 - 20.000 UI/die (2-4 gocce).

Nelle forme gravi accompagnate da xeroftalmia si possono somministrare fino a 300.000 UI/die per tre giorni; successivamente la dose deve essere ridotta a 50.000 UI/die (10 gocce) per due settimane. Nelle forme meno gravi sono sufficienti 30.000-50.000 UI/die (6-10 gocce) per una-due settimane. Le gocce di Arovit si prendono con una bevanda preferibilmente fresca (succo di frutta, tè ed anche acqua)..

La somministrazione delle gocce di Arovit può essere effettuata durante come pure dopo i pasti. Modo di impiego del flacone contagocce: tenere il flacone verticalmente con l'apertura rivolta verso il basso. Se il liquido non scende, agitare il flacone o capovolgerlo più volte.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Il retinolo è controindicato nelle donne incinte o nelle quali potrebbe instaurarsi una gravidanza. Ipervitaminosi A.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni di impiego

- Dosi giornaliere di vitamina A superiori a 10.000 UI sono teratogene se somministrate durante il primo trimestre di gravidanza.

La vitamina A non deve essere assunta assieme ad altri farmaci contenenti vitamina A, gli isomeri sintetici tretinoina ed etretinato oppure il beta-carotene, poiché questi composti, ad alte dosi, sono considerati dannosi per il feto.

- Nelle donne in età fertile è necessario assicurarsi che:

- la paziente non sia incinta quando inizia il trattamento (test di gravidanza negativo)
- la paziente comprenda il rischio teratogeno
- la paziente accetti di adottare un metodo contraccettivo efficace senza interruzione per tutta la durata del trattamento e per almeno un mese dopo la sua cessazione.

Arovit-gocce orali, RCP 7b1

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

- Trattamenti a lungo termine con vitamina A sono stati associati a cirrosi, alterazioni della circolazione epatica, fibrosi epatica ed epatotossicità. I pazienti con malattia epatica preesistente sono a maggior rischio di sviluppare o andare incontro ad un peggioramento della patologia epatica per la ridotta capacità di produzione della proteina legante il retinolo.
- I pazienti che assumono alte dosi di vitamina A (superiori a 2.500 UI/Kg al giorno) per un periodo prolungato senza interruzione devono essere tenuti sotto controllo per la comparsa di segni di ipervitaminosi A.
- Non deve essere superata una dose massima giornaliera di 5.000 UI/Kg.
- Prima della prescrizione del trattamento, deve essere valutato l'apporto di vitamina A, isotretinoina, etretinato e beta-carotene derivante dalla dieta e dall'uso eventuale di integratori e farmaci concomitanti.
- Dosi elevate di vitamina A sono state associate ad osteoporosi e osteosclerosi.

Il medicinale contiene macroglicerolo idrossistearato (un derivato dell'olio di ricino) che può causare disturbi gastrici e diarrea.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'uso di contraccettivi orali può determinare un aumento della concentrazione plasmatica di vitamina A.

Altri medicinali, come gli antiacidi a base di alluminio, la colestiramina, il colestipolo, la neomicina e l'olio di paraffina possono ridurre l'assorbimento di vitamina A. Questi medicinali dovrebbero essere assunti con un intervallo di una o due ore dall'assunzione di Arovit.

La minociclina può aumentare il rischio di pseudotumor cerebri.

Gli anticoagulanti, i trombolitici e altri inibitori dell'aggregazione piastrinica possono aumentare il rischio di sanguinamento. La somministrazione concomitante di farmaci come il warfarin o il clopidogrel con la vitamina A ad alte dosi può causare un aumento dell'effetto anticoagulante.

Gli analoghi della vitamina A possono aumentare il rischio di tossicità da vitamina A.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Arovit è controindicato in gravidanza e nelle donne nelle quali potrebbe instaurarsi una gravidanza (vedere paragrafo 4.3)

Allattamento

I dati disponibili non permettono di trarre conclusioni circa un eventuale rischio per il lattante quando Arovit venga usato durante l'allattamento. Prima di iniziare un trattamento durante l'allattamento dovranno essere attentamente valutati i potenziali benefici ed i potenziali rischi.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, deve essere consigliato ai pazienti di osservare come reagiscono prima di guidare o azionare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse elencate sotto derivano da segnalazioni spontanee e non ne è pertanto possibile un'organizzazione per categorie di frequenza.

Patologie dell'occhio

Disturbi visivi.

Patologie gastrointestinali

Dolore gastrointestinale e addominale, nausea, vomito, diarrea.

Arovit-gocce orali, RCP 7b2

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Patologie epatobiliari

Ittero, epatomegalia, steatosi epatica.

Cirrosi, fibrosi epatica ed epatotossicità sono state associate a terapie a lungo termine con vitamina A (Vedere paragrafo 4.4.).

Disturbi del sistema immunitario

Reazione allergica, reazione anafilattica, shock anafilattico.

Le reazioni di ipersensibilità e le relative manifestazioni cliniche e di laboratorio includono reazioni da lievi a moderate che possono interessare la pelle, le vie respiratorie, l'apparato gastrointestinale e l'apparato cardiovascolare, e sintomi come eruzioni cutanee, orticaria, edema allergico, prurito, sofferenza cardio-respiratoria e, molto raramente, reazioni gravi come lo shock anafilattico.

Esami diagnostici

Anomalia nei test di funzionalità epatica, aumento di aspartato e alanina aminotransferasi, aumento dei trigliceridi nel sangue.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Ipercalcemia, disturbo del metabolismo lipidico.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Dolore osseo e osteoporosi; un'assunzione elevata di vitamina A con la dieta o per mezzo di integratori è stata associata ad un aumento dell'osteoporosi e del rischio di frattura dell'anca.

Patologie del sistema nervoso

Cefalea. Un'improvvisa insorgenza di cefalea può essere uno dei sintomi dello pseudotumor cerebri (vedere paragrafo 4.9).

Disturbi psichiatrici

Irritabilità

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Prurito, orticaria, eruzione cutanea, secchezza cutanea, pigmentazione cutanea, dermatite esfoliativa. Sono stati associati all'uso cronico di vitamina A: alopecia, dermatite, eczema, eritema, decolorazione della pelle, alterazioni della struttura dei capelli, ipotricosi, secchezza delle mucose, fragilità cutanea, cheiliti. Le alterazioni cutanee sono spesso fra i primi segni di ipervitaminosi A.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Anoressia

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 www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Ipervitaminosi A acuta

L'ingestione di dosi eccessive di retinolo può provocare l'intossicazione acuta da vitamina A.

I fattori che influenzano le reazioni di tossicità acuta da retinolo includono età, stato nutrizionale, tipo di preparato assunto e via di somministrazione. Tuttavia, il rischio può aumentare in caso di patologie renali o epatiche, basso peso corporeo, malnutrizione proteica, iperlipoproteinemia, consumo di alcool o carenza di vitamina C.

Arovit-gocce orali, RCP 7b3

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

La tossicità acuta da retinolo è caratterizzata da cefalea intensa, capogiro, epatomegalia, vomito, irritabilità, sonnolenza e papilledema. Dopo 24 ore può manifestarsi desquamazione generalizzata della cute. Le reazioni cutanee associate alla tossicità da retinolo includono cheiliti, dermatite facciale, dermatite esfoliativa, secchezza delle mucose, alterazioni della struttura dei capelli, assottigliamento dei capelli, alopecia areata, alopecia generalizzata, eruzione cutanea, prurito, fragilità cutanea.

Altre manifestazioni di un sovradosaggio acuto massivo consistono in sintomi gastrointestinali (dolore addominale, nausea, vomito) e pseudotumor cerebri (aumento della pressione endocranica con i seguenti sintomi: cefalea, capogiro, torpore, papilledema e, nei neonati, transitoria protrusione delle fontanelle), seguiti entro pochi giorni da desquamazione cutanea generalizzata.

Generalmente, i segni e i sintomi della tossicità da vitamina A scompaiono rapidamente con la cessazione dell'assunzione.

Ipervitaminosi A cronica

Un'assunzione prolungata di vitamina A a dosi giornaliere da 10 a 20 volte quelle massime raccomandate può determinare l'insorgenza di ipervitaminosi A. L'effettiva dose tossica dipende dall'età, dalle dosi singole e dalla durata della somministrazione. Negli adulti l'ipervitaminosi A risulta generalmente dall'assunzione cronica di più di 30 mg di retinolo al giorno; tuttavia, possono manifestarsi sintomi lievi già con un'assunzione cronica giornaliera con la dieta di 10 mg di retinolo. I sintomi di un avvelenamento cronico da vitamina A sono vari e comprendono cefalea, nausea e vomito per l'aumentata pressione endocranica, dolori ossei, segni e sintomi a carico delle mucose e della cute, epatomegalia, ipercalcemia, alterazioni ematologiche. Possono anche manifestarsi cute secca e pruriginosa, dermatite eritematosa, fissurazione delle labbra, anoressia, edema, emorragia, irritabilità e astenia. Altri possibili sintomi sono sudorazioni notturne, fastidio addominale, ritardo della crescita, chiusura prematura delle epifisi, vertigine, alopecia, desquamazione cutanea, aumento della pigmentazione cutanea, infiammazione della lingua, delle labbra e delle gengive.

Reazioni epatotossiche sono presenti in circa la metà dei casi di ipervitaminosi A cronica. Oltre ai segni clinici, come epatosplenomegalia, angioma stellare, leuconichia, eritema palmare e ittero, si osserva un aumento delle transaminasi epatiche (aspartato e alanina aminotransferasi). L'aumento della fosfatasi alcalina può essere molto marcato e può esserci colestasi con iperbilirubinemia. Può manifestarsi una sindrome reversibile di ipertensione portale con ascite.

Le caratteristiche istopatologiche comprendono ipertrofia e iperplasia delle cellule stellate (di Ito) con accumuli di lipociti perisinusoidali associati a fibrosi. Sono state riportate atrofia epatocitaria e cirrosi. E' possibile anche riscontrare un quadro di epatite e steatosi. Il rischio può essere aumentato in caso di malattia renale o epatica, basso peso corporeo, malnutrizione proteica, iperlipoproteinemia, consumo di alcool o carenza di vitamina C.

L'unico reperto di laboratorio diagnostico è l'aumento dei livelli di retinolo nel siero, principalmente sotto forma di retinil esteri. La concentrazione della proteina legante il retinolo (RBP) è normale ed il retinolo in eccesso circola legato ad una lipoproteina.

Generalmente i segni e i sintomi della tossicità da vitamina A regrediscono rapidamente una volta cessata l'assunzione. Nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica ed epatomegalia la prognosi è solitamente favorevole. Tuttavia, se si è sviluppata ipertensione portale con ascite, la sindrome può persistere.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vitamina A non associata, codice ATC: A11CA01

Vitamina A e visione

Tra le funzioni della vitamina A, quella meglio definita è il suo ruolo nella visione.

Nella retina, la vitamina A costituisce il gruppo prostetico delle proteine carotenoidi che forniscono la base molecolare per l'eccitazione visiva.

La fotodecomposizione della rodopsina dei vertebrati comporta l'isomerizzazione dell'11-*cis*-retinale base di Schiff protonata alla configurazione *trans*. L'idrolisi di questa base porta alla formazione della opsina e del retinale tutto-*trans*. Perché la visione possa procedere, è necessaria l'isomerizzazione enzimatica da *trans* a *cis* di un retinoide.

Arovit-gocce orali, RCP 7b4

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

La via di isomerizzazione deve essere definita, poiché potenzialmente ne esistono 9 diverse, e deve essere identificata una fonte di energia, poiché gli 11-*cis*-retinoidi hanno un contenuto energetico più elevati dei loro isomeri tutto-*trans*.

L'energia per questa isomerizzazione viene fornita da un processo che si svolge in almeno due fasi e che coinvolge i fosfolipidi di membrana e la fonte di energia.

Innanzitutto, il retinolo tutto-*trans* viene esterificato a livello dell'epitelio pigmentato retinico dalla lecitina retinolo acetiltransferasi (LRAT), producendo un retinil estere tutto-*trans*.

Successivamente, questo estere viene trasformato direttamente in 11-*cis*-retinolo da una isomeroidrolasi, in un processo che accoppia l'energia libera negativa dell'idrolisi dell'acil estere alla formazione dell'11-*cis* retinoide colorato.

Vitamina A e riproduzione

La vitamina A è essenziale per le funzioni riproduttive sia nel maschio sia nella femmina.

Nei modelli animali, la carenza di vitamina A determina degenerazione dell'epitelio germinativo del testicolo con conseguente compromissione della spermatogenesi.

Nella femmina, l'apparato riproduttivo è gravemente danneggiato dalle alterazioni epiteliali che impediscono l'annidamento. Inoltre, la ridotta steroidogenesi induce necrosi e riassorbimento placentare.

Questi effetti sono in parte mediati dagli acidi tutto-*trans*- e 9-*cis*-retinoico, ma è tuttora controverso se il retinolo svolga un ruolo attivo e diretto nelle funzioni riproduttive, come avviene per la spermatogenesi, a parte la sua attività di precursore dell'acido retinoico.

Ratti femmina gravidi con carenza di vitamina A necessitano di retinolo, oltre che di acido retinoico, entro il 10° giorno di gestazione, per portare a termine la gravidanza.

Vitamina A ed embriogenesi

E' piuttosto evidente che i retinoidi devono svolgere un ruolo importante nello sviluppo embrionale.

La carenza di vitamina A era uno dei primi mezzi dietetici per produrre malformazioni congenite dell'embrione e analogo spettro di malformazioni congenite risulta dall'ipervitaminosi A. Entrambe sono state osservate in diverse specie di mammiferi, compreso l'uomo.

Pertanto, è ragionevole concludere che una disponibilità adeguata di vitamina A sia necessaria per lo sviluppo del SNC, dell'occhio, del volto, della dentizione, dell'orecchio, degli arti, degli apparati urogenitale e cardiovascolare, della tiroide, del timo, della colonna vertebrale, della cute e dei polmoni. Qualsiasi alterazione di questo equilibrio, sia per eccesso sia per difetto, provocherà disturbi dello sviluppo.

Vitamina A e crescita e sviluppo

Ampi studi condotti nell'animale hanno dimostrato che la vitamina A è necessaria per una crescita e uno sviluppo normali. In molte specie animali la carenza si manifesta con perdita dell'appetito seguita da una rapida perdita di peso e arresto della crescita.

L'acido retinoico, che non può essere riconvertito a retinale, mantiene una crescita normale e la differenziazione dei tessuti.

La vitamina A svolge un ruolo cruciale nella differenziazione cellulare. La sua carenza provoca la cheratinizzazione dell'epitelio ciliato muco-secerente e altre alterazioni a livello degli epitelii.

Generalmente, le alterazioni istopatologiche caratteristiche dell'apparato respiratorio compaiono prima delle altre manifestazioni della carenza di vitamina A a carico del tratto genitourinario, dell'occhio e della cute. Queste alterazioni comprendono: perdita delle normali secrezioni; perdita della normale omeostasi idrica attraverso l'epitelio; perdita del trasporto mucociliare con conseguenti infezioni ricorrenti delle vie aeree. Queste, col tempo, danno luogo a restringimento del lume e perdita di distensibilità, con conseguente aumento della resistenza delle vie aeree e del lavoro respiratorio. Tutte queste alterazioni sono reversibili con il ripristino di un normale apporto di vitamina A. E' stato peraltro ipotizzato che, se ad una grave carenza di vitamina A si sovrappone una lesione delle vie aeree, l'esito possa essere una broncopneumodisplasia (BPD) cronica.

La vitamina A svolge un ruolo primario nella sintesi delle glicoproteine. Considerata l'importanza delle glicoproteine per tutte le cellule, questa è una funzione altrettanto importante della vitamina.

Vitamina A e protezione nei confronti delle infezioni

La vitamina A è spesso chiamata vitamina antinfettiva. L'esatto meccanismo di questo effetto non è noto, ma la perdita d'integrità della cute e delle strutture epiteliali, in quanto barriere anatomiche nei confronti dei microrganismi patogeni, potrebbe spiegare in parte la minore resistenza alle infezioni che si osserva in caso di insufficiente apporto di vitamina A.

Per esempio, è stato dimostrato sperimentalmente che una carenza anche lieve induce alterazioni morfologiche delle vie respiratorie (iperplasia delle cellule basali con dilatazione degli spazi intercellulari e perdita localizzata delle ciglia) che possono compromettere la resistenza alle

Arovit-gocce orali, RCP 7b5

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

infezioni, riducendo la clearance delle vie aeree. Tanto più che questa carenza si associa ad un maggiore legame dei batteri agli epitelii respiratori.

Oltre a ciò, la vitamina A svolge un ruolo importante in talune risposte anticorpali e nella maggior parte delle risposte immunitarie cellulo-mediate, nonché nella produzione delle cellule linfoidi.

La crescita e l'attivazione dei linfociti T e B è vitamina A-dipendente.

La supplementazione con vitamina A si associa a un incremento dei linfociti circolanti, compresi i natural killer e i linfociti T CD4.

I geni implicati nella risposta immunitaria che sono regolati dalla vitamina A non sono stati caratterizzati completamente, ma probabilmente comprendono i recettori dell'interleuchina 4, dell'interferone γ , dell'interleuchina 2 ed altri.

Pertanto, la carenza di vitamina A potrebbe essere definita come un'immunodeficienza acquisita di origine nutrizionale, caratterizzata da ridotta risposta anticorpale agli antigeni proteici, alterata immunità cellulo-mediata ed alterazioni delle sottopopolazioni di linfociti T (ridotta proporzione di cellule CD4/CD8 circolanti).

Inoltre, la maggior parte delle infezioni suscita caratteristicamente una reazione di fase acuta che riduce la sintesi epatica della proteina legante il retinolo, deprimendo così il retinolo circolante.

Questo non implica necessariamente che i depositi di vitamina A siano complessivamente ridotti, ma il risultato può essere una temporanea diminuzione del trasporto di vitamina A dai siti di deposito ai siti funzionali.

Vitamina A ed emopoiesi

I retinoidi inducono la differenziazione terminale di diverse linee cellulari mieloidi umane. Il retinolo, pur mostrando alcuni effetti, sembra essere il meno efficiente sulle cellule emopoietiche.

L'acido tutto-*trans*-retinoico è probabilmente il metabolita attivo, ma non è ancora stato chiarito il meccanismo attraverso il quale esercita i suoi effetti biologici.

Vitamina A e cancro

Nell'ambito dei modelli consolidati e dei meccanismi noti circa la modulazione della cancerogenesi, la vitamina A ed i retinoidi sono ritenuti dotati delle attività più rilevanti.

Tuttavia c'è una notevole specificità nell'efficacia di un determinato retinoide nei confronti di una particolare condizione clinica.

Oltre al loro effetto sulla funzione immunitaria, i retinoidi sembrano modulare l'espressione di specifici proto-oncogeni e fattori di crescita proteici, e l'acido retinoico si è dimostrato in grado di promuovere la differenziazione di alcune cellule di carcinoma *in vitro* e di inibire la proliferazione di linee cellulari tumorali.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Essenzialmente tutti i retinil esteri vengono convertiti a retinolo nel lume intestinale. Negli enterociti il retinolo viene legato ad una specifica proteina cellulare legante il retinolo (CRBP II) e successivamente esterificato con acidi grassi a lunga catena da parte di una lecitina retinolo acetiltransferasi (LRAT), a formare retinil esteri (soprattutto retinilpalmitato), prima dell'incorporazione nei chilomicroni.

I chilomicroni sono le principali lipoproteine intestinali. Queste enormi lipoproteine (100-2000 nm di diametro) sono costituite da aggregati di migliaia di molecole di trigliceridi e fosfolipidi, unite in modo caratteristico con retinil esteri, esteri di altre vitamine liposolubili e del colesterolo ed alcune apolipoproteine specifiche.

Distribuzione

I chilomicroni raggiungono quindi la circolazione generale attraverso i vasi linfatici intestinali dove si formano i chilomicroni cosiddetti "rimanenze", in seguito all'idrolisi dei trigliceridi e allo scambio di apolipoproteine nei capillari sanguigni. Durante questa conversione, quasi tutti i retinil esteri restano nelle rimanenze.

Le rimanenze vengono demolite principalmente dal fegato, ma la loro captazione extraepatica è importante per la distribuzione del retinolo ai tessuti con intensa proliferazione e differenziazione cellulare, come il midollo osseo e la milza. È stato anche dimostrato che esse rappresentano una fonte di retinil esteri per i leucociti periferici e, sembra, anche per le cellule del polmone. Salvo nel periodo postprandiale, quasi tutta la vitamina A presente nel plasma è legata ad una proteina specifica, la proteina legante il retinolo (RBP), conosciuta fin dal 1968.

La RBP è costituita da una singola catena polipeptidica molto ben caratterizzata, con un peso molecolare di circa 21 kD, che tridimensionalmente consiste in una tasca idrofoba molto

Arovit-gocce orali, RCP 7b6

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

specializzata, che serve a legare e a proteggere il retinolo, vitamina liposolubile. La RBP appartiene alla superfamiglia delle lipocaline, che comprende diverse proteine leganti molecole liposolubili come il colesterolo, ed è sintetizzata da diversi tessuti.

La maggior parte della RBP secreta dal fegato contiene retinolo in rapporto 1:1 molare ed il legame del retinolo alla RBP è necessario per una normale secrezione di RBP (olo-RBP).

Circa il 95% della RBP plasmatica è associato alla transtiretina (TTR) in rapporto 1:1 molare.

Questo complesso riduce la filtrazione glomerulare del retinolo.

Anche il liquido lacrimale contiene retinolo legato alla RBP, che è probabilmente la fonte di vitamina A per gli epitelii oculari, che ne sono completamente dipendenti.

Infine, è stata identificata una proteina interfotorecettoriale legante i retinoidi (IRBP) nello spazio intercellulare tra le cellule epiteliali e le cellule fotorecettoriali. Questa IRBP lega non solo il retinolo, ma anche il retinale, la vitamina E, gli acidi grassi e il colesterolo.

Le diverse molecole di trasporto della vitamina A sono riportate nella seguente tabella (Tabella I).

Tabella I: Molecole di trasporto extracellulare della vitamina A

Ligandi principali	Molecole di trasporto	Peso molecolare (kD)	Funzione
Retinil esteri	Chilomicroni e "rimanenze"	20.000 – 200.000	Trasporto nella linfa e nel plasma della vitamina A appena assorbita
Retinolo	RBP	21	Trasporto nel plasma e nel liquido interstiziale
Retinolo, retinale	IRBP	140	Trasporto intercellulare nel ciclo visivo

Metabolismo

E' ora dimostrato che il retinolo ricircola tra plasma, fegato e tessuti extraepatici. Questo esteso ricircolo del retinolo è una parte importante della sua omeostasi. Tuttavia, dal 50 all'80% della vitamina A presente in tutto l'organismo viene immagazzinata nel fegato sotto forma di retinolo o di retinil esteri. Il 90-95% dei retinil esteri immagazzinati si trovano nelle cellule stellate e solo il 5-10% negli epatociti, da cui il retinolo può essere prontamente mobilizzato (olo-RBP).

I meccanismi omeostatici regolano la concentrazione plasmatica di retinolo a circa 400-800 µg/l (1,4-2,8 µmol/l).

Solo quando i livelli plasmatici scendono al di sotto di 300 µg/l (1,05 µmol/l) si manifestano compromissione dell'adattamento all'oscurità ed ipercheratosi follicolare.

A concentrazioni plasmatiche di circa 100 µg/l (0,35 µmol/l) compaiono cecità notturna e xeroftalmia.

Al contrario, l'ipervitaminosi A non è associata a elevati livelli plasmatici di retinolo, ma ad incrementi notevoli delle concentrazioni plasmatiche di retinil esteri fino a 10-100 volte i valori normali di circa 50 µg/l.

Nel plasma, oltre al retinolo e ai retinil esteri, sono presenti diversi retinoidi in concentrazioni nanomolari. Questi comprendono l'acido tutto-*trans*-retinoico, l'acido 13-*cis*-retinoico, l'acido 13-*cis*-oxoretinoico ed il retinoil β-glucuronide tutto-*trans*. Il livello della maggior parte di questi retinoidi dipende dall'apporto di vitamina A ed aumenta di 2-4 volte dopo ingestione di una grande quantità di vitamina A.

Le proteine cellulari leganti il retinolo (CRBP) lo indirizzano ad enzimi specifici.

In vivo, la maggior parte del retinolo intracellulare è legato a proteine cellulari leganti che potrebbero essere coinvolte nel rilasciare il retinolo all'enzima appropriato. Per esempio, la sintesi del retinale avviene a partire dal complesso retinolo-CRBPI piuttosto che dal retinolo in forma libera.

Sono state isolate e clonate due proteine leganti citoplasmatiche specifiche per il retinolo.

- La proteina cellulare legante il retinolo di tipo I (CRBPI) è quella prevalente nella maggior parte dei tessuti. La CRBPI è più concentrata nel fegato, nel polmone, nel rene e nell'epididimo.

- La proteina cellulare legante il retinolo di tipo II (CRBPII) presenta un elevato grado di omologia con la precedente e con alcune altre proteine. La sua distribuzione tissutale, tuttavia, è molto più ristretta, essendo limitata agli enterociti.

Infine, un'ultima proteina intracellulare legante i retinoidi, la proteina cellulare legante il retinale (CRALBP), che non presenta omologie con le altre, è stata individuata nella retina nervosa, nelle

cellule dell'epitelio pigmentato della retina (RPE) e nella ghiandola pineale, ma in nessuno degli altri tessuti esaminati.

Nella seguente tabella (Tabella II) sono riportate le proteine cellulari leganti che guidano il metabolismo della vitamina A

Tabella II: Proteina intracellulari leganti i retinoidi

Ligandi principali	Molecole di trasporto	Peso molecolare (kD)	Funzione
Retinolo	CRBP(I)	16	Donatore per la reazione catalizzata dalla LRAT e dagli enzimi ossidativi. Regola l'idrolisi dei retinil esteri
Retinolo	CRBP(II)	16	Donatore per la reazione catalizzata dalla LRAT
Retinale	CRALBP	36	Ciclo visivo

Eccetto che per la visione, per la quale è generalmente riconosciuto che l'11-*cis*-retinale sia la forma attiva del retinoide, non c'è ancora consenso su quale sia l'altro retinoide, o retinoidi, fisiologicamente attivo, anche se si ritiene che l'acido tutto-*trans*-retinoico e l'acido 9-*cis*-retinoico siano i retinoidi attivi nella regolazione della trascrizione.

Inoltre, è stato suggerito che l'acido retinoico non possa esercitare tutti gli effetti del retinolo. Nella regolazione della crescita, il retinolo viene metabolizzato da molte cellule a 14-idrossi-4,14-retinolo, che potrebbe fungere da mediatore.

Eliminazione

Sebbene il catabolismo del retinolo e quello dell'acido retinoico siano stati studiati in modo approfondito, il contributo quantitativo di queste due vie metaboliche, i composti intermedi e gli enzimi coinvolti non sono stati del tutto chiariti.

Per la maggior parte, il catabolismo del retinolo comporta la produzione di acido retinoico come intermedio che non può essere riconvertito a retinolo o retinale.

Dal retinolo si formano anche diversi metaboliti più polari, alcuni dei quali sono stati identificati. Sembra che il citocromo P-450 sia coinvolto in questa conversione.

Dal retinolo si formano anche glucuronidi per l'escrezione biliare e per la solubilizzazione per l'escrezione urinaria.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati condotti studi particolari con Arovit, poiché il profilo preclinico di sicurezza della vitamina A è ben conosciuto.

La DL50 per la vitamina A nella scimmia è pari a 550.000 UI/kg.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Gocce orali, soluzione

Isofitolo, sodio benzoato, saccarina, aroma arancia 987431, glicerolo, macrogoliglicerolo idrossistearato 40, acido acetico glaciale, idrossido di sodio, acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Il medicinale non deve essere più utilizzato dopo 10 settimane dalla prima apertura.

Arovit-gocce orali, RCP 7b8

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Gocce orali, soluzione

Conservare a temperatura non superiore ai 25 ° C.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Gocce orali, soluzione

Flacone di vetro scuro con contagocce incorporato e tappo a vite di materiale termoplastico.

I vari contenitori sono racchiusi nel rispettivo astuccio di cartone assieme al foglietto illustrativo.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer S.p.A. Viale Certosa 130, 20156 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gocce orali, soluzione flaconcino da 7,5 ml
004880023

AIC n°

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Rinnovo: giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA del : luglio 2010

Arovit-gocce orali, RCP 7b9

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).