1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zymafluor D 500

Vitamin D_3 500 I.E. und Fluorid 0,25 mg pro Tablette

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 12,5 µg Colecalciferol (entsprechend 500 I.E. Vitamin D_3) und 0,553 mg Natriumfluorid (entsprechend 0,25 mg Fluorid).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jede Tablette enthält 100,00 mg Lactose-Monohydrat und 2,185 mg Saccharose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Vorbeugung gegen Rachitis und Karies bei Säuglingen und Kleinkindern bis zur Vollendung des 1. Lebensjahres.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Die Dosierung ist abhängig vom Lebensalter des Kindes und soll unter Berücksichtigung der sonstigen Fluoridaufnahme festgelegt werden.
Um sicherzugehen, dass nur *eine* systemische Form der Fluoridzufuhr zur Anwendung kommt, sollte der Kinderarzt oder der Zahnarzt die Einnahme von fluoridiertem Speisesalz, fluoridierter Zahnpasta, Fluoridtabletten (einschließlich der täglichen Dosis), fluoridreichem Mineralwasser und den Fluoridgehalt des Trinkwassers bei der Dosierungsempfehlung berücksichtigen.

Wird Wasser (Trinkwasser, Mineralwasser) mit einem Fluoridgehalt von 0,3 mg/l oder mehr zur Zubereitung von Säuglings(-milch)-nahrung verwendet, sollte ein Supplement mit Vitamin D_3 ohne Fluorid gegeben werden.

Von Geburt bis Zahndurchbruch
Säuglingen sollte bis zum Durchbruch des ersten Milchzahns täglich 1 Tablette (0,25 mg Fluorid und 400-500 I.E. Vitamin D_3) gegeben werden.

Ab Zahndurchbruch bis 12 Monate*
- Wenn die Zähne ohne bzw. mit einer geringen Menge fluoridfreier Zahnpasta geputzt werden:
täglich 1 Tablette (0,25 mg Fluorid und 400-500 I.E. Vitamin D_3).

- Wenn die Zähne 2x täglich mit 0,125 g (reiskorngroße Menge) Zahnpasta (1 000 ppm Fluorid) geputzt werden:
Ausschließlich 400-500 I.E. Vitamin D_3**

* Nach Vollendung des 1. Lebensjahres sollte die Rachitisprophylaxe mit einem geeigneten Vitamin D_3-Monopräparat bis zum zweiten erlebten Frühsommer des Kindes fortgeführt werden.

** Diese Dosierung ist mit diesem Arzneimittel nicht möglich. Bei Zymafluor D 500 handelt es sich um ein Kombinationspräparat, welches Colecalciferol (D_3) und Natriumfluorid enthält. Werden die Zähne mit fluoridierter Zahnpasta geputzt, so sollte zur Deckung des täglichen Vitamin D_3-Bedarfs auf ein geeignetes Monopräparat zurückgegriffen werden, um eine Überdosierung mit Natriumfluorid zu vermeiden.

Art der Anwendung
Zymafluor wird in der Regel als tägliche Einzeldosis verabreicht.

Für Säuglinge (und Kleinkinder) sollten die Tabletten zerkleinert und aufgelöst in etwas Wasser, Tee oder Fruchtsaft gegeben werden.

Der beste Anwendungszeitpunkt ist abends nach dem Zähneputzen, da hierbei die hohen Fluoridkonzentrationen an den Zähnen besonders lange erhalten bleiben.

Die Anwendung sollte so früh wie möglich begonnen werden.

Hinweis
Um unerwünschte Komplikationen wie versehentliches „Verschlucken" der Tablette in die Luftwege zu verhindern, sollte die Tablette nie unaufgelöst verabreicht werden!

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, Soja, Erdnuss oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, Hyperkalzämie, Hyperkalzurie, eingeschränkte Beweglichkeit (Gipsverband).

Eine weitere systemische Fluoridanwendung z. B. mit Trink-, Mineral- oder Tafelwasser und/oder fluoridiertem Speisesalz und/oder fluoridierter Zahnpasta.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei früh- und mangelgeborenen Säuglingen sollte die Kariesprophylaxe durch systemische Fluoridzufuhr erst nach Erreichen eines Körpergewichtes von 3000 g und bei normaler körperlicher Entwicklung einsetzen.

Die Gabe von Fluoridtabletten bei Kindern, die wegen einer angeborenen Stoffwechselstörung eine bilanzierte Diät erhalten, ist, je nach Fluoridgehalt, möglicherweise nicht erforderlich.

Um eine Überdosierung zu vermeiden, sollten bei der Festlegung der Fluoridsupplemente eine Zufuhr über andere Quellen berücksichtigt werden.

Wenn Säuglinge mit bilanzierten Diäten ernährt werden oder wenn ihre Flaschennahrung mit Trink- oder Mineralwasser hergestellt wird, welches über 0,3 mg/l* Fluorid enthält oder die künstliche Babymilch mit Vitamin D_3 genügend angereichert wird, wird die Gabe von Zymafluor D 500 nicht empfohlen. Für Kinder, die ausschließlich gestillt werden, gilt diese Einschränkung nicht.

* In der Bundesrepublik Deutschland liegt der Fluoridgehalt im Trinkwasser - von Ausnahmen abgesehen - unter 0,3 mg/l. Bitte erfragen Sie über das zuständige Wasserwerk den Fluoridgehalt des Leitungswassers Ihrer Gemeinde. Wenn das Wasser über 0,7 mg/l Fluorid enthält, werden Supplemente nicht empfohlen.

Bei schweren, das Wachstum beeinträchtigenden chronischen Erkrankungen, ist über die Fluoridprophylaxe im Einzelfall zu entscheiden.

Sofern eine systemische Fluoridzufuhr erfolgt, sollten keine fluoridhaltigen Zahnpasten verwendet werden.

Bei einer zusätzlichen Anwendung von fluoridhaltigen Gelen oder Lacken zur lokalen Fluoridierung ist der Zahnarzt oder Arzt zu befragen.

Bei Verwendung mit Vitamin D_3 angereicherter Milch ist die Zugabe von Vitamin D_3 eventuell nicht erforderlich.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel, Saccharase-Isomaltase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Zymafluor D 500 nicht einnehmen.

Zymafluor D 500 enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosiereinheit, d. h., es ist nahezu „natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Zymafluor D 500 sollte nur in Ausnahmefällen mit Metaboliten oder Analogen des Vitamin D_3 kombiniert werden.

Die Resorption von Fluorid ist abhängig von der Löslichkeit der aufgenommenen Nahrungsbestandteile und wird durch die gleichzeitige Einnahme von Calcium, Magnesium oder Aluminium gehemmt. Zymafluor D 500 sollte daher nicht gleichzeitig mit Milch oder Milchprodukten bzw. calcium-, aluminium- oder magnesiumhaltigen Antazida eingenommen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Dieses Arzneimittel ist nur für Kinder bestimmt.

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

Zymafluor D 500 hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

In der zur Vermeidung von Zahnkaries empfohlenen Dosis verursachen Fluoride keine signifikanten Nebenwirkungen. In seltenen Fällen können jedoch Hautausschlag, Erytheme und Urtikaria auftreten, die bei Einstellen der Behandlung jedoch schnell verschwinden.
Nebenwirkungen sind nachstehend nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig ≥ 1/10, häufig ≥ 1/100 bis < 1/10, gelegentlich ≥ 1/1 000 bis < 1/100, selten ≥ 1/10 000 bis < 1/1 000, sehr selten < 1/10 000, nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppierung werden die Nebenwirkungen nach abnehmender Schwere dargestellt.

Erkrankungen des Immunsystems
Sehr selten: Überempfindlichkeitsreaktionen (allergische Reaktionen)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes
Selten: Urtikaria, Erytheme, Hautausschlag

Sojaöl kann 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, je-

den 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

Eine chronische oder akute Überdosierung ist unbedingt zu vermeiden (Intoxikationsgefahr).

Akute Überdosierung
Die wahrscheinlich toxische Fluorid-Dosis (bei Kindern und Erwachsenen) liegt bei 5 mg Fluorid/kg Körpergewicht. Die letale Fluorid-Dosis bei Kindern liegt bei 16 mg Fluorid/kg Körpergewicht und bei Erwachsenen bei 32 mg Fluorid/kg Körpergewicht.

Auf einen Erwachsenen mit 70 kg Körpergewicht umgerechnet bedeutet dies, dass bei Einnahme von 350 mg Fluorid/Tag mit Symptomen einer akuten Überdosierung gerechnet werden muss (entspricht 1 400 Tabletten Zymafluor D 500/Tag). Die letale Dosis bei Erwachsenen (70 kg) beginnt bei 2 200 mg Fluorid/Tag (entspricht 8 800 Tabletten Zymafluor D 500/Tag).

Bei Kindern mit einem Körpergewicht von 10 kg beginnt die wahrscheinlich toxische Dosis (PTD) bei 50 mg Fluorid/Tag und ca. 160 mg Fluorid/Tag können letal sein (entspricht 200 Tabletten bzw. 640 Tabletten Zymafluor D 500/Tag).
Die Einnahme von Zymafluor D 500 ist auf Kinder von Geburt bis zur Vollendung des 1. Lebensjahres begrenzt (siehe Abschnitt 4.2).

Symptome
Die anfänglichen Symptome beziehen sich hauptsächlich auf gastrointestinale Intoleranz: Speichelbildung, Übelkeit, Bauchschmerzen, Durst, Erbrechen und blutiger Durchfall. Es können auch Fatigue, Tremor, ZNS-Depression, flache Atmung, progressive respiratorische Paralyse, Schock, Muskelschwäche, Konvulsionen, Schwäche der respiratorischen Muskulatur, Atemstillstand und Nierenversagen auftreten. Auch Hypokalzämie kann auftreten, die dann zu kardialer Arrhythmie, Tetanie, Schwäche, Parästhesie, Karpopedalspasmus, Krämpfen und Hyperkoagulabilität führt. Der Tod kann innerhalb von 2 - 4 Stunden eintreten.

Hypokalzämie und Hypoglykämie sind häufige Befunde.

Chronische Überdosierung
Eine chronische Intoxikation kann zu Zahnschmelz- und Skelettfluorose führen. Bei Einnahme größerer Mengen (2 mg – 8 mg Fluorid täglich) kann Skelettfluorose auftreten, wenn die Fluoridaufnahme für ca. 10 Jahre oder länger erfolgt.

Die langfristige Einnahme von Fluorid kann zu schwachen und brüchigen Knochen führen. Zahnschmelzfluorose entsteht bei der Anwendung von Fluorid während der Entwicklung des Zahnschmelzes und ist irreversibel. Trüber, gestreifter Zahnschmelz, weiße Flecken, „Schneekappen“, gelblich-braune Flecken auf den Zähnen oder braune Löcher sind charakteristisch für Fluorose. In ihrer schwereren Ausprägung wird der Zahnschmelz strukturell geschwächt (spröde) und anfällig für Erosion und Bruch.

Zymafluor D 500 ist nicht für die Anwendung bei Erwachsenen geeignet und bei Neugeborenen und Kleinkindern nicht über den 12. Lebensmonat hinaus indiziert (siehe Abschnitt 4.2).

Langfristige Überdosierung von Vitamin D_3 (ab 1800 I.E. pro Tag) kann zu Hyperkalzämie und Hyperkalzurie führen. Bei erheblicher und langdauernder Überschreitung des Bedarfs kann es zu Verkalkungen parenchymatöser Organe kommen.

Therapiemaßnahmen

- Wenn weniger als 5,0 mg/kg Körpergewicht Fluorid eingenommen wurde

d. h. bei einem Kind mit einem Gewicht von 10 kg weniger als 200 Tabletten Zymafluor D 500

Zur Linderung der gastrointestinalen Symptome Calcium (z. B. Milch) oral verabreichen und einige Stunden beobachten.

- Wenn mehr als 5,0 mg/kg Körpergewicht Fluorid eingenommen wurde

d. h. bei einem Kind mit einem Gewicht von 10 kg mehr als 200 Tabletten Zymafluor D 500

1. Sofort ärztlichen Rat einholen.
2. Unter ärztlicher Aufsicht Erbrechen induzieren
3. Orale Gabe von löslichem Kalzium in beliebiger Form (z. B. Milch, 5 %iges Kalziumglukonat oder eine Kalziumlaktatlösung).
4. Patienten einige Stunden beobachten, bis die Symptome verschwunden sind.

- Wenn mehr als 15 mg/kg Körpergewicht Fluorid eingenommen wurde

d. h. bei einem Kind mit einem Gewicht von 10 kg mehr als 600 Tabletten Zymafluor D 500,
sofort hospitalisieren.

Die Prinzipien der Behandlung lauten wie folgt:
Die Hospitalisierung ist erforderlich, um eine Magenspülung mit einer alkalischen Kalziumhydroxydlösung, einer 1 %igen Kalziumchloridlösung oder einem anderen Kalziumsalz einzuleiten. Die auf die Magenspülung folgende Verabreichung von Aluminiumhydroxyd kann die Fluorid-absorption herabsetzen. Ein EKG vornehmen (auf eine spitze Erscheinung der T-Wellen und eine Verlängerung des QT-Intervalls achten). Zur Linderung der Krämpfe kann eine intravenöse Injektion einer 10 %igen Kalziumglukonatlösung vorgenommen werden, die bei Bedarf alle 4 bis 6 Stunden wiederholt werden kann. Falls erforderlich, können zur Linderung von Koliken Morphium oder Pethidin gespritzt werden. Der Kreislauf sollte mit Infusionen mit Elektrolytlösung gestützt wer-

den. Möglicherweise besteht Bedarf für Atemunterstützung.
Hämodialyse kann eingeleitet werden. Zur Verhinderung äußerer Verbrennungen müssen alle Rückstände von Erbrochenem, Stuhl oder Urin rasch entfernt werden.

Es muss davor gewarnt werden, diesen Patienten Speiseöl, Rizinusöl oder Alkohol zu verabreichen.

Die Symptome einer chronischen Überdosierung von Vitamin D_3 können eine forcierte Diurese sowie die Gabe von Glukokortikoiden oder Calcitonin erforderlich machen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Rachitis- und Kariesprophylaxe
ATC-Code: A11CC80

Jede Substanz der Arzneistoffkombination besitzt ihre eigenen pharmakologischen Eigenschaften, die sich gegenseitig nicht beeinflussen. Die Arzneistoffkombination dient zur Therapievereinfachung sowie zur Erhöhung der Einnahmezuverlässigkeit. Eine einmalige Gabe deckt den Tagesbedarf an jedem einzelnen Wirkstoff und erleichtert gerade im Säuglings- und Kleinkindalter die Anwendung.

Kinder

Die Wirksamkeit der Kombination aus Colecalciferol und Natriumfluorid ist in publizierten klinischen Studien beschrieben. Hauptindikation bei Kindern war Rachitis- und Kariesprophylaxe. In dieser Indikation erwies sich die Kombination als wirksam und gut verträglich. Die angewandte Dosierung lag bei täglich 500 – 1000 I.E. Vitamin D_3 und 0,25 mg Fluorid.

Colecalciferol
Colecalciferol (Vitamin D_3) wird unter Einwirkung von UV-Strahlen in der Haut gebildet und in zwei Hydroxylierungsschritten zunächst in der Leber (Position 25) und dann im Nierengewebe (Position 1) in seine biologisch aktive Form 1,25-Dihydroxy-Colecalciferol übergeführt. In biologisch aktiver Form stimuliert Vitamin D_3 die intestinale Calciumresorption, den Einbau von Calcium in das Osteoid und die Freisetzung von Calcium aus dem Knochengewebe. Nach Produktion, physiologischer Regulation und Wirkungsmechanismus ist Vitamin D_3 als Vorstufe eines Steroidhormons anzusehen.

Neben der physiologischen Produktion in der Haut kann Colecalciferol mit der Nahrung oder als Pharmakon zugeführt werden. Da auf letzterem Wege die physiologische Produkthemmung der kutanen Vitamin-D_3-Synthese umgangen wird, sind Intoxikationen möglich.

Vitamin D_3 wird im Fettgewebe gespeichert und hat daher eine lange biologische Halbwertszeit. Nach hohen Vitamin-D_3-Dosen können die 25-Hydroxy-Vitamin-D_3-Konzentrationen im Serum über Monate erhöht sein. Durch Überdosierung hervorgerufene Hyperkalzämien können so über Wochen andauern.

Natriumfluorid
Durch prophylaktische Zufuhr von Fluoriden lässt sich das Auftreten der Zahnkaries reduzieren. Der Wirkungsmechanismus des Fluorids in der Kariesprophylaxe basiert im Wesentlichen auf drei Prinzipien:
a) Einlagerung des Fluoridions in den Apatit des Zahnschmelzes (Bildung von Fluorapatit) und dadurch Erhöhung der Säureresistenz des Schmelzes;
b) Hemmwirkung auf den Stoffwechsel säureproduzierender Mikroorganismen in den Zahnbelägen;
c) Verbesserung der Remineralisation des Zahnschmelzes.

Fluorid ist ein natürlicher Bestandteil des Trinkwassers und der Nahrung. Die tägliche Fluoridaufnahme ist jedoch (zumindest in der Bundesrepublik Deutschland) für eine optimale Kariesprophylaxe meist unzureichend; dies liegt vor allem an dem in der Bundesrepublik allgemein niedrigen Fluoridgehalt des Trinkwassers, der nur in örtlichen Ausnahmen die hinsichtlich Kariesprophylaxe optimale Konzentration von 1 mg/l erreicht.

Da ein Zusatz zum natürlichen Fluoridgehalt des Trinkwassers auf 1 mg/l (Trinkwasser-Fluoridierung) in absehbarer Zeit kaum durchführbar ist, kann eine Fluoridprophylaxe der Karies derzeit nur individuell erfolgen; eine Möglichkeit hierfür ist die zusätzliche orale Zufuhr von Fluoriden. Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit dieser Form der Kariesprophylaxe ist durch zahlreiche Untersuchungen gesichert.
Die Anreicherung der Zähne mit Fluorid sollte vor dem Durchbruch der Zähne beginnen und während des gesamten Lebens weitergeführt werden. Vor dem Durchbruch der Zähne wird das Fluorid über die Blutbahn den Zahnkeimen zugeführt und ermöglicht eine wirksame präeruptive Fluoridierung. Nach dem Durchbruch der Zähne erfolgt der weitere Einbau von Fluorid durch direkten Kontakt mit fluoridhaltigem Speichel.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Fluoride werden vom Menschen nahezu vollständig resorbiert (96 %), wobei die Resorption von der Darreichungsform, Stoffwechselkrankheiten (z. B. Osteoporose) und dem Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme abhängt. Die orale Bioverfügbarkeit des Natriumfluorids beträgt bei Zufuhr mit Trinkwasser oder in Tablettenform 90-100 %. Die Resorption von Fluorid wird ferner durch Gegenwart von Kationen, mit denen schwerlösliche Salze gebildet werden können, verringert und durch fettreiche Nahrung erhöht. Die Geschwindigkeit der gastrointestinalen Resorption von Natriumfluorid ist hoch. Nach gastrointestinaler Resorption erfolgt eine

unmittelbare Verteilung im Blut und den extrazellulären Körperflüssigkeiten. Eine Speicherung findet in den Hartgeweben statt (Zahnschmelz, Zahndentin, Knorpel, Knochen). In Weichteilen findet offensichtlich keine Akkumulation statt. Fluorid ist plazentagängig.

Die Plasmahalbwertszeit beträgt 4 Stunden.

Das Fluorid wird im Wesentlichen mit dem Harn (48-61 %) ausgeschieden. Daneben spielt die Ausscheidung mit dem Schweiß eine nicht unerhebliche Rolle - unter bestimmten Witterungsbedingungen kann sie die der renalen Ausscheidungsrate erreichen. 6-10 % der zugeführten Fluoridmenge werden über den Faeces ausgeschieden. Ein vernachlässigbar kleiner Teil der täglichen Fluoridaufnahme wird mit der Muttermilch ausgeschieden.

Die Resorptionsquote von Vitamin D_3 liegt bei ca. 80 %. Nichtresorbiertes Vitamin D_3 wird mit dem Faeces ausgeschieden. Der Abfall der Vitaminkonzentration im Plasma nach i.v.-Gabe erfolgt biphasisch mit einer Halbwertszeit von 20-30 Stunden. Vitamin D_3 und 25-OH-D_3 sind im Plasma an Proteine gebunden. Bei Vitamin-D_3-Gabe in therapeutischen Dosierungen wird der Gleichgewichtsplasmaspiegel (steady state) nach 4 Monaten erreicht. Hauptspeicher für Vitamin D_3 ist das Fettgewebe und die Leber.

Vitamin D_3 wird in Lebermikrosomen zu dem biologisch nicht aktiven 25-OH-D_3 hydroxyliert. In den Mitochondrien der Niere wird 25-OH-D_3 dann weiter zum biologisch-aktiven 1,25-$(OH)_2$-D_3 weiter hydroxyliert.

Im Wesentlichen wird Vitamin D_3 mit der Galle ausgeschieden, nur geringe Mengen werden im Urin gefunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute Toxizität

Untersuchungen zur Kombination liegen nicht vor. Für Natriumfluorid wird die für den Erwachsenen letale orale Dosis zwischen 2 und 10 g angegeben. Akute Überdosierung von Colecalciferol führt zu einer Hyperkalzämie.

Zur Symptomatik einer Intoxikation s. Punkt 4.9 „Überdosierung“.

b) Chronische Toxizität

Bei chronischer Gabe von Natriumfluorid mit dem Trinkwasser wurden bei Nagern Zahnfluorosen ab 25 ppm (entspricht ca. 3 mg/kg KG täglich) und minimale Veränderungen des Knochenumbaus ab 50 ppm beobachtet. In weit höheren Dosierungen traten bei Ratten geringgradig Hyperplasie der Magenschleimhaut und bei Mäusen akute Nephrose sowie Läsionen in Leber und Myokard auf. Die orale Gabe von 15 mg/kg KG täglich über 6 Monate verursachte bei Schweinen interstitielle Nephritis.

Beim Menschen können sich bei chronischer Überdosierung in den ersten Lebensjahren Zahnfluorose mit Schmelzdefekten am verbleibenden Gebiss und bei erheblicher langfristiger Überdosierung Störungen des Knochenaufbaus entwickeln. Beim Erwachsenen führt chronische Überdosierung zu einer verhärteten und verdichteten Kortikalis des Knochens, u. U. versteifen sich die Gelenke. Die Wirbelsäule kann total ankylosieren (Krankheitsbild der Fluorose).

Chronische Überdosierung von Colecalciferol kann infolge von Hyperkalzämie zu Gefäß- und Organkalzifikationen führen. Die Schwelle für Vitamin-D_3-Intoxikationen liegt zwischen 40 000 und 100 000 I.E. pro Tag über 1 bis 2 Monate bei Personen mit normaler Funktion der Nebenschilddrüsen. Säuglinge und Kleinkinder können schon auf weitaus geringere Konzentrationen empfindlich reagieren.

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Natriumfluorid wurde ausführlich bezüglich mutagener Wirkungen untersucht. Aus In-vitro-Tests liegen Hinweise auf eine Induktion von Chromosomenmutationen in hohen Konzentrationen vor. In-vivo-Tests erbrachten keine relevanten Hinweise auf eine mutagene Wirkung.

Epidemiologische Langzeitstudien sowie tierexperimentelle Studien (an Mäusen und Ratten) zum tumorerzeugenden Potential ergaben in humantherapeutischen Dosierungen keine Hinweise auf tumorerzeugende Eigenschaften von Natriumfluorid.

Nach extrem hohen Dosierungen trat ausschließlich bei männlichen Ratten eine leichte, aber nicht signifikant erhöhte Inzidenz für Osteosarkome auf.

d) Reproduktionstoxizität

Studien zur Reproduktionstoxizität mit der fixen Kombination von Natriumfluorid und Colecalciferol liegen nicht vor.

Untersuchungen an Ratten und Mäusen haben Hinweise auf embryo- und fetotoxische Wirkungen (Wachstumsstörungen, Letalität) von Natriumfluorid ergeben. Bei Mäusefeten wurden Zahnschäden und Kiefermissbildungen beobachtet. Die Fertilität weiblicher Mäuse war bei einer Verabreichung von 100 ppm im Trinkwasser beeinträchtigt. Fertilitätsstudien an Ratten und Kaninchen mit Dosen ab 5 bzw. 20 mg/kg KG täglich gaben Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Spermatogenese und Fortpflanzungsrate.

Überdosierungen von Colecalciferol während der Trächtigkeit haben bei Ratten, Mäusen und Kaninchen Fehlbildungen ausgelöst (Skelettdefekte, Mikrozephalie, Herzmissbildungen). Beim Menschen sind hohe Dosen während der Schwangerschaft mit dem Auftreten eines Aortenstenosen-Syndroms und idiopathischer Hyperkalzämie bei Neugeborenen in Verbindung gebracht worden. Dabei wurden Anomalien des Gesichts, körperliche und geistige Retardierung, Strabismus, Zahnschmelzdefekte, Kraniosynostosis, supervalvuläre Aortenstenose, Pulmonalstenose, Inguinalhernie, Kryptorchismus bei männlichen und verfrühte Entwicklung sekundärer Geschlechtsmerkmale bei weiblichen Nachkommen beobachtet. Es liegen jedoch auch mehrere Fallberichte mit Verabreichung sehr hoher Dosen bei Hyperparathyreoidismus der Mutter vor, wo normale Kinder geboren wurden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Crospovidon
Gelatine
Saccharose
Magnesiumstearat [Ph.Eur.]
Maisstärke
Hochdisperses Siliciumdioxid
Saccharin-Natrium 2 H_2O
Vanillin
Sojaöl
all-rac-a-Tocopherol
Siliciumdioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterstreifen
30 Tabletten, 90 Tabletten
Fürsorgepackung für Klinikbedarf und klinikversorgende Apotheken:
Packung zu 900 Tabletten (Schachtel mit 30 Blisterstreifen zu 30 Tabletten und 30 Beipackzettel).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht zutreffend

7. INHABER DER ZULASSUNG

Viatris Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. ZULASSUNGSNUMMER

8150.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. April 1990
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22. August 2000

10. STAND DER INFORMATION

November 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig