1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dekristol® Fluor 500 I.E./0,25 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette enthält 0,0125 mg Colecalciferol (Vitamin D_3, entsprechend 500 I.E., als Colecalciferol-Trockenkonzentrat) und 0,25 mg Fluorid (als Natriumfluorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Eine Tablette Dekristol Fluor 500 I.E./0,25 mg enthält 0,96 mg Saccharose (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Dekristol Fluor 500 I.E./0,25 mg ist eine weiße, runde und flache Tablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kombinierte Rachitis- und Kariesprophylaxe bei Säuglingen und Kindern bis zu einem Alter von 18 Monaten, wenn die Fluoridkonzentration im Trink-/Mineralwasser unter 0,3 mg/l liegt und kein weiteres Fluorid eingenommen wird (z. B. Verwendung von fluoridhaltiger Zahnpasta, Fluoridsalz, Fluoridtabletten).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung ist abhängig vom Alter des Kindes und sollte unter der Berücksichtigung der Fluoridkonzentration im Trink-/Mineralwasser festgelegt werden. Zusätzliche Fluorid-Gaben sind zu vermeiden.

Die folgenden Dosierungsempfehlungen für Dekristol Fluor 500 I.E./0,25 mg gelten,

- wenn der Fluoridgehalt im Trink-/Mineralwasser weniger als 0,3 mg/l beträgt
- wenn keine andere Fluoridzufuhr erfolgt (z. B. Verwendung von fluoridhaltiger Zahnpasta, Fluoridsalz, Fluoridtabletten).

Säuglinge und Kleinkinder bis zu einem Alter von 18 Monaten sollten täglich 1 vollständig aufgelöste Tablette Dekristol Fluor 500 I.E./0,25 mg (entsprechend 0,0125 mg oder 500 I.E. Vitamin D_3 und 0,25 mg Fluorid) zur Prophylaxe einnehmen (siehe Abschnitt 4.4).

Dekristol Fluor 500 I.E./0,25 mg ist nicht bei früh- oder mangelgeborenen Säuglingen (Körpergewicht von weniger als 3000 g) und Kindern über 18 Monaten indiziert.

Art der Anwendung

Die Tablette auf einem Teelöffel oder in einem kleinen durchsichtigen Gefäß (z. B. ein kleines Glas) in ca. 5-10 ml Wasser zerfallen lassen. Durch leichtes Bewegen des Teelöffels lässt sich der Zerfall beschleunigen. Es sollten keine anderen Flüssigkeiten als Wasser verwendet werden, da dies den vorgesehenen Zerfallsprozess beeinträchtigen oder verzögern könnte. **Um unerwünschte Komplikationen, wie z. B. eine versehentliche Aspiration der Tablette, zu vermeiden, darf die Tablette Säuglingen und Kleinkindern niemals unaufgelöst verabreicht werden. Eltern müssen vor der Verabreichung prüfen, ob die Tablette vollständig aufgelöst ist.** Die vollständig aufgelöste Tablette dann dem Kind direkt, am besten während einer Mahlzeit, in den Mund geben.

Zur besseren Ausnutzung der lokalen Fluorid-Wirkungen ist es vorteilhaft, die vollständig aufgelöste Tablette einige Zeit im Mund einwirken zu lassen (sofern möglich). Der beste Anwendungszeitpunkt ist abends nach dem Zähneputzen, da dann die hohen Fluoridkonzentrationen an den Zähnen länger erhalten bleiben. Wenn eine fluoridhaltige Zahnpasta verwendet wird, muss die Behandlung mit Dekristol Fluor 500 I.E./0,25 mg beendet werden.

Bei Zusatz der zerfallenen Dekristol Fluor 500 I.E./0,25 mg-Tabletten zu einer Flaschen- oder Breimahlzeit für Säuglinge ist auf vollständigen Verzehr zu achten, da andernfalls nicht die gesamte Wirkstoffmenge zugeführt wird. Die Zugabe sollte erst nach Aufkochen und anschließendem Abkühlen erfolgen.

Die Anwendung von Dekristol Fluor 500 I.E./0,25 mg ist auf das Alter von 18 Monaten begrenzt (d. h. bis zum zweiten Frühsommer nach der Geburt). Die Verabreichung muss auch gestoppt werden, sobald andere Fluoridierungsmaßnahmen angewendet werden. In diesem Fall ist gegebenenfalls eine separate Vitamin-D-Zufuhr zu erwägen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Hyperkalzämie
- Hyperkalzurie
- Eingeschränkte Mobilität (Gipsverband)
- Hypervitaminose D

- Nephrokalzinose, Nierensteine

Dekristol Fluor 500 I.E./0,25 mg darf nicht bei früh- oder mangelgeborenen Säuglingen (Körpergewicht von weniger als 3000 g) und Kindern über 18 Monaten angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wenn Säuglinge mit bilanzierten Diäten ernährt werden (z. B. aufgrund einer angeborenen Stoffwechselerkrankung) oder wenn ihre Flaschennahrung mit Trink- oder Mineralwasser hergestellt wird, das mehr als 0,3 mg Fluorid pro Liter enthält, ist eine zusätzliche Fluoridzufuhr (z. B. durch Fluoridtabletten) nicht indiziert.

Wenn mit Vitamin D_3 angereicherte Milch verwendet wird, ist der Zusatz von Vitamin D_3 eventuell nicht erforderlich.

Wenn andere Vitamin-D_3-haltige Arzneimittel verordnet werden, muss die Dosis an Vitamin D_3 von Dekristol Fluor 500 I.E./0,25 mg berücksichtigt werden. Zusätzliche Verabreichungen von Vitamin D_3 oder Calcium sollten nur unter ärztlicher Überwachung erfolgen. In solchen Fällen müssen die Calciumspiegel im Serum und im Urin überwacht werden.

Dekristol Fluor 500 I.E./0,25 mg sollte nicht von Patienten mit Neigung zur Bildung calciumhaltiger Nierensteine eingenommen werden.

Dekristol Fluor 500 I.E./0,25 mg sollte auch nicht bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion angewendet werden.

Bei chronischen Erkrankungen, die das Wachstum beeinträchtigen, ist im Einzelfall über den Einsatz dieser Kombinationsprophylaxe zu entscheiden, da aufgrund der festen Kombination eine angemessene Dosierung von Fluorid und Vitamin D_3 nicht möglich sein kann. Um eine Überdosierung von Fluorid zu vermeiden, muss das Körpergewicht mindestens 3000 g betragen.

Die Anwendung bei Patienten mit einer Malabsorption wird nicht empfohlen. Die empfohlene Dosierung reicht möglicherweise nicht aus, um den täglichen Bedarf an Vitamin D_3 zu decken. Höhere Dosen können zu einer Überdosierung von Fluorid führen und werden daher nicht empfohlen.

Dekristol Fluor 500 I.E./0,25 mg sollte bei Patienten, die unter Sarkoidose leiden, nur mit Vorsicht angewendet werden, da das Risiko einer verstärkten Umwandlung von Vitamin D_3 in seine aktiven Metaboliten besteht. Bei diesen Patienten sollten die Calciumspiegel im Plasma und Urin überwacht werden.

Dekristol Fluor 500 I.E./0,25 mg sollte bei Pseudohypoparathyreoidismus nicht eingenommen werden (der Vitamin-D-Bedarf kann durch die phasenweise normale Vitamin-D-Empfindlichkeit herabgesetzt sein, mit dem Risiko einer lang dauernden Überdosierung). Hierzu stehen leichter steuerbare Vitamin-D-Derivate zur Verfügung.

Dekristol Fluor 500 I.E./0,25 mg sollte bei Säuglingen und Kleinkindern besonders vorsichtig angewendet werden, da diese möglicherweise nicht in der Lage sind, die Tabletten zu schlucken, und ersticken können. Es ist erforderlich, stattdessen die Tabletten wie angegeben aufzulösen (siehe Abschnitt 4.2).

Während einer Langzeitbehandlung mit Dekristol Fluor 500 I.E./0,25 mg sollten die Calciumspiegel im Serum und im Urin überwacht werden und die Nierenfunktion durch Messung des Serumkreatinins überprüft werden. Diese Überprüfung ist besonders wichtig bei gleichzeitiger Behandlung mit Herzglykosiden oder Diuretika. Dies gilt auch für Patienten, die eine starke Neigung zur Bildung von calciumhaltigen Nierensteinen zeigen.

Bei Anzeichen einer verminderten Nierenfunktion muss die Dosis verringert oder die Behandlung unterbrochen werden. Im Falle einer Hyperkalzämie oder falls Hyperkalzurie auftritt (mehr als 7,5 mmol entsprechend 300 mg Calcium/24 Stunden), muss die Behandlung unterbrochen werden.

Dekristol Fluor 500 I.E./0,25 mg enthält Saccharose und Natrium
Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharose-Isomaltose-Mangel sollten Dekristol Fluor 500 I.E./0,25 mg nicht einnehmen.

Dekristol Fluor 500 I.E./0,25 mg enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Phenytoin oder Barbiturate
Die Plasmakonzentration von 25-OH D kann vermindert und der Metabolismus in inaktive Metaboliten gesteigert werden.

Glukokortikoide
Aufgrund einer erhöhten Metabolisierung von Vitamin D_3 kann die Wirkung von Vitamin D_3 beeinträchtigt sein.

Rifampicin und Isoniazid
Der Metabolismus von Vitamin D_3 kann gesteigert und die Wirksamkeit reduziert sein.

Ionenaustauscher, Laxanzien, Orlistat
Bei gleichzeitiger Verabreichung von Ionenaustauschern wie Colestyramin, Laxanzien (z. B. flüssiges Paraffin) oder Orlistat kann die gastrointestinale Resorption von Vitamin D_3 reduziert sein.

Actinomycin, Imidazol
Die Umwandlung der Vitamin-D_3-Metaboliten kann gehemmt und damit die Wirksamkeit reduziert sein.

Vitamin-D_3-Metabolite oder -Analoga (z. B. Calcitriol)
Eine Kombination mit Dekristol Fluor 500 I.E./0,25 mg wird nur in Ausnahmefällen empfohlen. Die Calciumspiegel im Plasma sollten überwacht werden.

Thiaziddiuretika
Thiaziddiuretika können durch Verringerung der renalen Calciumausscheidung zu einer Hyperkalzämie führen. Die Calciumspiegel im Plasma und im Urin sollten daher während einer Langzeittherapie überwacht werden.

Digitalis (Herzglykoside)
Die orale Gabe von Vitamin D_3 kann die Wirksamkeit und Toxizität von Digitalis infolge einer Erhöhung der Calciumspiegel verstärken (Risiko für Herzrhythmusstörungen). Patienten sollten hinsichtlich EKG und Calciumspiegel im Plasma und im Urin überwacht werden sowie gegebenenfalls hinsichtlich Digoxin- oder Digitoxin-Plasmaspiegeln.

Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln
Die gleichzeitige Einnahme von Calcium und Magnesium, wie sie beim Verzehr von Milch und Milchprodukten auftritt, kann die Aufnahme von Fluorid verringern (Bildung von schlecht resorbierbaren Calciumfluoriden).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Dieses Arzneimittel ist nur für den Gebrauch bei Säuglingen und Kindern bis zu einem Alter von 18 Monaten bestimmt. Es ist nicht indiziert für Schwangere und stillende Frauen.

Fertilität
Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Colecalciferol oder Natriumfluorid auf die Fertilität vor.

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

Es wurden keine klinischen Untersuchungen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen sind nicht bekannt, da keine größeren klinischen Studien durchgeführt wurden, die eine Abschätzung der Häufigkeiten erlauben.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Hyperkalzämie und Hyperkalzurie.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Gastrointestinale Beschwerden wie Obstipation, Flatulenz, Übelkeit, Abdominalschmerzen oder Diarrhö.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes
Überempfindlichkeitsreaktionen wie Pruritus, Hautausschlag oder Urtikaria.

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
Eine akute hohe orale Fluorid-Aufnahme kann zu Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Durchfall, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, Polyurie und Polydipsie, Koma, Krämpfen, Herzstillstand und Tod führen. Für Natriumfluorid wird eine tödliche orale Dosis für Erwachsene mit 2 bis 10 g angegeben.

Bei chronischer Überdosierung von Fluorid in den ersten Lebensjahren kann sich eine Zahnfluorose mit Schmelzdefekten am bleibenden Gebiss entwickeln. Bei sehr erheblicher, langfristiger Überdosierung kann es zu Störungen des Knochenaufbaus kommen.

Akute und chronische Überdosierung von Vitamin D_3 kann zu Hyperkalzämie führen, die persistieren und möglicherweise lebensbedrohlich sein kann. Die Symptome sind uncharakteristisch und können Herzrhythmusstörungen, Durst, Dehydratation, Adynamie und ein gestörtes Bewusstsein einschließen. Darüber hinaus kann eine chronische Überdosierung zu Calciumablagerungen in Gefäßen und Geweben, insbesondere in den Nieren, führen (Nephrolithiasis, Nephrokalzinose). Der Schwellenwert für eine Vitamin-D_3-Vergiftung liegt bei Personen mit normaler Funktion der Nebenschilddrüse zwischen 40.000 und 100.000 I.E. pro Tag über einen Zeitraum von 1-2 Monaten.

Darüber hinaus kann es zu einem Anstieg der Serum- und Urinphosphorwerte kommen.

Säuglinge und Kleinkinder können schon bei viel niedrigeren Konzentrationen empfindlich sein.

Die Symptome einer Intoxikation sind wenig charakteristisch und äußern sich in Übelkeit, Erbrechen, anfangs oft Diarrhö später Obstipation, Anorexie, Mattigkeit, Kopfschmerzen, Myalgie, Arthralgie, Muskelschwäche sowie hartnäckiger Schläfrigkeit, Arrhythmie, Azotämie, Polydipsie, Polyurie und Exsikkose im präterminalen Stadium. Typische biochemische Befunde sind Hyperkalzämie, Hyperkalzurie sowie erhöhte Serumwerte für 25-Hydroxycalciferol.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung
Bei isolierter Fluoridüberdosierung ist die Behandlung mit Dekristol Fluor 500 I.E./0,25 mg abzubrechen.

Bei Überdosierung von Vitamin D_3 sind Maßnahmen zur Behandlung der oft lang dauernden und unter Umständen lebensbedrohlichen Hyperkalzämie erforderlich.

Als erste Maßnahme ist das Vitamin-D_3-Präparat abzusetzen; eine Normalisierung der Hyperkalzämie infolge einer Vitamin-D_3-Intoxikation dauert mehrere Wochen.

Je nach Ausmaß der Hyperkalzämie können calciumarme bzw. calciumfreie Ernährung, reichliche Flüssigkeitszufuhr, forcierte Diurese mittels Furosemid sowie die Gabe von Glukokortikoiden und Calcitonin eingesetzt werden.

Bei ausreichender Nierenfunktion wirken Infusionen mit isotonischer NaCl-Lösung (3-6 l in 24 Stunden) mit Zusatz von Furosemid sowie unter Umständen auch 15 mg Natriumedetat/kg KG/Std. unter fortlaufender Calcium- und EKG-Kontrolle recht zuverlässig calciumsenkend. Bei Oligo-Anurie ist dagegen eine Hämodialysetherapie (Calcium-freies Dialysat) indiziert.

Ein spezielles Antidot existiert nicht.

Es empfiehlt sich, Eltern von Säuglingen/Kindern unter Dauertherapie mit höheren Vitamin-D_3-Dosen auf die Symptome einer möglichen Überdosierung (Übelkeit, Erbrechen, anfangs oft Diarrhö später Obstipation, Anorexie, Mattigkeit, Kopfschmerzen, Myalgie, Arthralgie, Muskelschwäche, Schläfrigkeit, Azotämie, Polydipsie und Polyurie) hinzuweisen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Colecalciferol, Kombinationen
ATC-Code: A11CC55

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.

Colecalciferol
Colecalciferol (Vitamin D_3) wird unter Einwirkung von UV-Strahlen in der Haut aus 7-Dehydrocholesterol 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) überführt.
1,25-Dihydroxy-Colecalciferol ist zusammen mit Parathormon und Calcitonin wesentlich an der Regulation des Calcium- und Phosphathaushalts beteiligt. 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. Bei einem Mangel an Vitamin D_3 bleibt die Verkalkung des Skeletts aus (Rachitis) oder es kommt zur Knochenentkalkung (Osteomalazie).

Calcium- und/oder Vitamin-D_3-Mangel induzieren eine reversible vermehrte Sekretion von Parathormon. Dieser sekundäre Hyperparathyreoidismus bewirkt einen vermehrten Knochenumsatz, der zu Knochenbrüchigkeit und Frakturen führen kann.

Hinsichtlich seiner Produktion, physiologischen Regulation und Wirkungsweise kann das so genannte Vitamin D_3 als Vorstufe eines Steroidhormons angesehen werden.

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 Überdosierungen und Intoxikationen möglich.

Natriumfluorid
Durch prophylaktische Zufuhr von Fluoriden lässt sich das Auftreten von Zahnkaries reduzieren. Der Mechanismus, über den Fluoride die Entstehung der Zahnkaries hemmen, ist nicht restlos geklärt. Diskutiert werden folgende Möglichkeiten:

- Einlagerung des Fluoridions in den Apatit des Zahnschmelzes unter Bildung von Fluorapatit und dadurch Erhöhung der Säureresistenz des Schmelzes.
- Hemmwirkung auf den Stoffwechsel säureproduzierender Mikroorganismen in Zahnbelägen.
- Verbesserung der Remineralisation des Zahnschmelzes.

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

Da eine Erhöhung des natürlichen Fluoridgehalts 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 dieser Form der Kariesprophylaxe ist durch zahlreiche Untersuchungen gesichert.

Eine Fluoridsupplementierung zur Kariesvorbeugung wird bei Säuglingen und Kindern bis zu einem Alter von 18 Monaten nur dann empfohlen, wenn die Fluoridkonzentration im Trink-/Mineralwasser unter 0,3 mg/l liegt und kein weiteres Fluorid eingenommen wird (z. B. Verwendung von fluoridhaltiger Zahnpasta, Fluoridsalz, Fluoridtabletten).

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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Colecalciferol
In alimentären Dosen wird das Vitamin D_3 aus der Nahrung gemeinsam mit den Nahrungslipiden fast vollständig resorbiert. Höhere Dosen werden mit einer Resorptionsquote von etwa 2/3 aufgenommen. In der Haut wird das Vitamin D_3 unter Einwirkung von UV-Licht aus 7-Dehydrocholesterol synthetisiert. Das Vitamin D_3 gelangt mit Hilfe eines spezifischen Transportproteins in die Leber, wo es durch eine mikrosomale Hydroxylase zu 25-Hydroxycolecalciferol metabolisiert wird. Die Ausscheidung von Vitamin D_3 und seinen Metaboliten erfolgt biliär/fäkal.

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

Natriumfluorid
Die orale Bioverfügbarkeit des Natriumfluorids beträgt bei Zufuhr mit Trinkwasser oder in Tablettenform 90-100 %.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität
Untersuchungen zur Kombination liegen nicht vor.

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 geringgradige Hyperplasien der Magenschleimhaut und bei Mäusen akute Nephrosen sowie Läsionen in Leber und Myokard auf. Die orale Gabe von 15 mg/kg KG täglich über 6 Monate verursachte bei Schweinen eine interstitielle Nephritis.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial
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 Potenzial 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.

Die derzeitigen Erkenntnisse über Vitamin D_3 und seinen aktiven Metaboliten Calcitriol sprechen nicht für eine tumorerzeugende Wirkung.

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).

In nicht-klinischen Toxizitätsstudien wurden bei wiederholter Verabreichung von Vitamin D_3 Wirkungen nur bei Expositionen, die weit über der maximalen Exposition bei Menschen liegen, beobachtet. Dies deutet darauf hin, dass eine solche Toxizität nur bei chronischer Überdosierung auftreten kann, bei der es auch zu Hyperkalzämie kommen könnte.

Bei Dosen, die weit über dem humantherapeutischen Bereich liegen, wurde in Tierstudien Teratogenität beobachtet.

Normale endogene Konzentrationen von Colecalciferol haben keine potenziell mutagene oder karzinogene Wirkung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Crospovidon (Typ A)
Stärke[hydrogen-2-(oct-1-en-1-yl)butandioat]-Natriumsalz (aus Mais)
Maisstärke
Povidon K 25
Hochdisperses Siliciumdioxid
Saccharose
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
Natriumascorbat
Mittelkettige Triglyceride
All-rac-alpha-Tocopherol

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Den Blister im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung (PVC/PE/PVdC-Aluminiumblister).

Packungsgrößen: 10, 15, 30 und 90 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

mibe GmbH Arzneimittel
Münchener Straße 15
06796 Sandersdorf-Brehna OT Brehna
Tel.: 034954/247-0
Fax: 034954/247-100

8. ZULASSUNGSNUMMER

2205113.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

31. Mai 2022

10. STAND DER INFORMATION

06.2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig.