

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zymafluor D® 500

Vitamin D₃ 500 I.E. und Fluorid 0,25 mg pro Tablette**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

1 Tablette enthält als arzneilich wirksame Bestandteile 12,5 µg Colecalciferol (entsprechend 500 I.E. Vitamin D₃) und 0,553 mg Natriumfluorid (entsprechend 0,25 mg Fluorid).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Lactose und 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 AnwendungDosierung

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 D₃ 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 D₃) 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 D₃).

– Wenn die Zähne 2 × täglich mit 0,125 g (reiskorngroße Menge) Zahnpasta (1.000 ppm Fluorid) geputzt werden:
Ausschließlich 400–500 I.E. Vitamin D₃**

* Nach Vollendung des 1. Lebensjahres sollte die Rachitisprophylaxe mit einem geeigneten Vitamin D₃-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 (D₃) und Natriumfluorid enthält. Werden die Zähne mit fluoridierter Zahnpasta geputzt, so sollte zur Deckung des täglichen Vitamin D₃-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 Natriumfluorid, Colecalciferol, 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 Vorichtsmaßnahmen 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 D₃ 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 D₃ angereicherter Milch ist die Zugabe von Vitamin D₃ 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 D₃ kombiniert werden.

Eine gleichzeitige Zufuhr von Calcium und Magnesium, wie sie bei einer Ernährung mit Milch und Milchprodukten erfolgt, vermindert die Retention von Fluorid im Organismus nicht wesentlich.

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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ≥ 10 %; häufig ≥ 1 % bis < 10 %; gelegentlich ≥ 0,1 % bis < 1 %; selten ≥ 0,01 % bis < 0,1 %; sehr selten < 0,01 %, nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Bei sachgemäßer Anwendung sind keine Nebenwirkungen bekannt geworden.

Sojaöl kann sehr selten 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, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei einer akuten Vergiftung mit Natriumfluorid können folgende Symptome auftreten: gastrointestinale Störungen (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöe, Blutungen, Bauchschmerz oder -krämpfe), Müdigkeit, Tremor, Krampfanfälle, Atemnot, Herz-Kreislauf-Symptome (Kollaps, Asystolie).

Bei einer chronischen Überdosierung von Natriumfluorid in den ersten Lebensjahren können sich eine Zahnfluorose mit Schmelzdefekten am bleibenden Gebiss und bei sehr erheblicher, langfristiger Überdosierung Störungen des Knochenaufbaus entwickeln.

Langfristige Überdosierung von Vitamin D₃ (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.

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Natriumfluorid:

- Magenspülung mit 1 % Ca-Gluconat
- intravenöse Gabe von Ca-Gluconat (bei bestehender Hypokalzämie)
- Gabe von Plasmaersatzmitteln
- Kontrolle von Atmung, Blutdruck, EKG

Vitamin D₃:

Symptome einer chronischen Überdosierung von Vitamin D₃ 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 Einnahmeverlässlichkeit. 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 D₃ und 0,25 mg Fluorid.

Colecalciferol

Colecalciferol (Vitamin D₃) 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 D₃ 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 D₃ 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 Produktion der kutanen Vitamin-D₃-Synthese umgangen wird, sind Intoxikationen möglich.

Vitamin D₃ wird im Fettgewebe gespeichert und hat daher eine lange biologische Halbwertszeit. Nach hohen Vitamin-D₃-Dosen können die 25-Hydroxy-Vitamin-D₃-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 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 den 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 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 dieser Form der Kariesprophylaxe ist durch zahlreiche Untersuchungen gesichert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Fluoride werden vom Menschen nahezu vollständig resorbiert (96 %), wobei die Resorption von der Darreichungsform, Stoffwechselerkrankungen (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 D₃ liegt bei ca. 80 %. Nichtresorbiertes Vitamin D₃ 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 D₃ und 25-OH-D₃ sind im Plasma an Proteine gebunden. Bei Vitamin-D₃-Gabe in therapeutischen Dosierungen wird der Gleichgewichtsplassmaspiegel (steady state) nach 4 Monaten erreicht. Hauptspeicher für Vitamin D₃ ist das Fettgewebe und die Leber. Vitamin D₃ wird in Lebermikrosomen zu dem biologisch nicht aktiven 25-OH-D₃ hydroxyliert. In den Mitochondrien der Niere wird 25-OH-D₃ dann weiter zum biologisch-aktiven 1,25-(OH)₂-D₃ weiter hydroxyliert. Im Wesentlichen wird Vitamin D₃ 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-D₃-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 (Rind); Saccharose; Magnesiumstearat; Maisstärke; Hochdisperses Siliciumdioxid; Saccharin-Natrium 2 H₂O; Aromastoff Vanillin; Sojaöl; DL- α -Tocopherol.

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

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 Beipackzetteln).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Viatri Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. ZULASSUNGSNUMMER

8150.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

27.04.1990 / 22.08.2000

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt