

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

D-Fluoretten 500 I. E.

Tabletten zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen enthält 5 mg Colecalciferol-Trockenkonzentrat (entsprechend 500 I. E. Vitamin D₃) und 0,553 mg Natriumfluorid (entsprechend 0,25 mg Fluorid).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Lactose und Sucrose (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weißer, runder, biplane Tablette zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen mit Facette und einseitiger Prägung: „D“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kombinierte Rachitis- und Kariesprophylaxe bei Säuglingen und Kindern in den ersten beiden Lebensjahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Für die Dosierung von *Fluorid* gelten folgende Richtlinien:

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, sollten insbesondere die Einnahme von fluoridiertem Speisesalz, fluoridhaltigen Tabletten (einschließlich der täglichen Dosis), fluoridreichem Mineralwasser und der Fluoridgehalt des Trinkwassers bei der Dosierungsempfehlung berücksichtigt werden.

Für die Dosierung von D-Fluoretten 500 I. E. gilt:

Ab Ende der 1. Lebenswoche erhalten Säuglinge und Kleinkinder bis 2 Jahre zur Prophylaxe täglich 1 Tablette zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen (entsprechend 500 I. E. Vitamin D₃ und 0,25 mg Fluorid).

Die einmal tägliche Anwendung von D-Fluoretten 500 I. E. entspricht der von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr der Deutschen Gesellschaft für Ernährung, 1. Auflage, S. 185, 2000) für Kinder unter 4 Jahren angegebenen Fluorid-Dosierung bei einer Fluoridkonzentration im Trinkwasser/Mineralwasser unter 0,3 mg/l.

Art der Anwendung

Die Tablette zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen mit etwa 2–3 Esslöffeln Flüssigkeit, z. B. Tee oder Wasser, in die Flasche geben, zerfallen lassen und dem Kind verabreichen oder die Tablette zur

Herstellung einer Lösung zum Einnehmen auf einem Teelöffel mit Flüssigkeit zerfallen lassen und die Lösung dem Kind direkt in den Mund geben (die Lösung zum Einnehmen ist geschmacksneutral).

Wichtig ist, dass das Kind die Tablette zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen vor einer Mahlzeit erhält, damit die Wirkstoffe von D-Fluoretten 500 I. E. dem Kind auch vollständig zugeführt werden. Wenn mit der Nahrung auf Dauer nur ungenügende Mengen von Fluorid und Vitamin D₃ aufgenommen werden, sollten D-Fluoretten 500 I. E. bis Ende des 2. Lebensjahres genommen werden.

Wurde die Gabe von D-Fluoretten 500 I. E. einmal vergessen, so empfiehlt es sich, D-Fluoretten 500 I. E. wie gewohnt weiter zu verabreichen.

Wurde das Präparat über mehrere Wochen nicht verabreicht, kann die Einnahme von D-Fluoretten 500 I. E. um die entsprechende Zeitspanne verlängert werden.

4.3 Gegenanzeigen

D-Fluoretten 500 I. E. dürfen nicht verabreicht werden bei

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Hyperkalzämie,
- Hyperkalzurie,
- eingeschränkter Beweglichkeit (z. B. wegen eines Gipsverbandes),
- bereits ausreichender Fluoridzufuhr durch z. B. fluoridiertes Speisesalz, Trink-, Mineral- oder Tafelwasser.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

D-Fluoretten 500 I. E. sollten nur unter Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden

- bei früh- und mangelgeborenen Säuglingen. Hier sollte die Kariesprophylaxe durch systemische Fluoridzufuhr erst nach Erreichen eines Körpergewichts von 3000 g und bei normaler körperlicher Entwicklung einsetzen,
- bei Patienten, die zur Bildung von Nierensteinen neigen oder an Sarkoidose (Morbus Boeck) leiden,
- bei Patienten, die mit Thiaziden behandelt werden. Hier ist besondere Vorsicht bei der Vitamin-D-Gabe angebracht (Risiko der Hyperkalzämie, Hyperkalzurie),
- bei schweren, das Wachstum beeinträchtigenden chronischen Erkrankungen. Hier ist über eine Kariesprophylaxe mit Fluorid im Einzelfall zu entscheiden.

Die Gabe von Fluoridtabletten ist bei Säuglingen, die mit einer balanzierten Diät ernährt werden, und bei Kindern, die wegen einer angeborenen Stoffwechselstörung eine balanzierte Diät erhalten, nicht erforderlich.

Bei Verwendung von mit Vitamin D₃ angereicherter Milch ist eine medikamentöse Vitamin-D₃-Zufuhr eventuell nicht erforderlich. In diesen Fällen kann ausschließlich eine Kariesprophylaxe mit Natriumfluorid

(z. B. Fluoretten 0,25 mg) bzw. bei erhöhtem Vitamin-D-Bedarf mit D-Fluoretten 500 I. E. durchgeführt werden.

Enthält das zur Zubereitung der Nahrung des Säuglings oder Kleinkindes verwendete Wasser (Trink-, Mineral- oder Tafelwasser) mehr als 0,3 mg Fluorid pro Liter, ist eine zusätzliche Fluoridgabe nicht erforderlich¹. In diesen Fällen ist ausschließlich eine Rachitisprophylaxe mit Vitamin D₃ durchzuführen. Für Kinder, die ausschließlich gestillt werden, gilt diese Einschränkung nicht, da Fluorid nur zu einem sehr geringen Teil in die Muttermilch übergeht.

Zusätzliche Fluoridgaben, z. B. als Tabletten oder Salz, sollten nicht verabreicht werden, wenn bereits eine kombinierte Rachitis- und Kariesprophylaxe durchgeführt wird.

Sofern eine systemische Fluoridzufuhr erfolgt, sollten bei Kindern unter 3 Jahren (wegen der Gefahr des Verschluckens der Zahnpasten) keine fluoridhaltigen Zahnpasten verwendet werden.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

D-Fluoretten 500 I. E. sollten nur in Ausnahmefällen mit Metaboliten oder Analogen des Vitamins D gleichzeitig eingenommen werden.

Bei gleichzeitiger Gabe von Thiaziden ist das Risiko einer Hyperkalzämie erhöht.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Dieses Arzneimittel ist nur für den Gebrauch bei Kindern bestimmt.

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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien 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)

¹ In der Bundesrepublik Deutschland liegt der Fluoridgehalt im Trinkwasser – von Ausnahmen abgesehen – unter 0,3 mg pro Liter. Über das zuständige Wasserwerk kann der Fluoridgehalt in Erfahrung gebracht werden.

Bei sachgemäßer Einnahme von D-Fluoretten 500 I. E. sind keine Nebenwirkungen zu erwarten.

Häufigkeit nicht bekannt: Über gastrointestinale Beschwerden (wie Bauchschmerz, Diarrhö) wurde berichtet.

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 der Intoxikation

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.

Langfristige Überdosierung von Vitamin D (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.

Therapie von Intoxikationen

Symptome einer chronischen Überdosierung von Vitamin D₃ können eine forcierte Diurese sowie die Gabe von Glukokortikoiden oder Kalzitinin erforderlich machen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Colecalciferol, Kombination mit Natriumfluorid, 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.

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 überführt. 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 Produkthemmung der kutanen Vitamin-D-Synthese umgangen wird, sind Intoxikationen möglich.

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 Fluorions 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 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.

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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Colecalciferol

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

Natriumfluorid

Die orale Bioverfügbarkeit des Natriumfluorides beträgt bei Zufuhr mit Trinkwasser oder in Tablettenform 90 bis 100 %.

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 siehe Abschnitt 4.9.

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 bleibenden 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 Organkalkifikationen führen. Die Schwelle für Vitamin-D-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 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.

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 (Skelettddefekte, Mikrozephalie, Herzmissbildungen).

Beim Menschen sind hohe Dosen während der Schwangerschaft mit dem Auftreten eines Aortenstenosen-Syndroms und idiopathischer Hyperkalzämie beim Neugeborenen in Verbindung gebracht worden. Dabei wurden Anomalien des Gesichts, körperliche und geistige Retardierung, Strabismus, Zahnschmelzdefekte, Craniosynostosis, supralvalvuläre 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 Hypoparathyreoidismus der Mutter vor, wo normale Kinder geboren wurden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat (Milchzucker), Crospovidon Typ B, mikrokristalline Cellulose, Talkum, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich], Sucrose, *RRR*- α -Tocopherol, mittelkettige Triglyceride, arabisches Gummi, Maisstärke.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium-Aclar- oder Aluminium-Starflex-Blisterverpackungen.

Packungen mit

30 Tabletten zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

90 Tabletten zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main

Postanschrift:
Postfach 80 08 60
65908 Frankfurt am Main

Telefon: (0180) 222 20 10*
Telefax: (0180) 222 20 11*
E-Mail: medinfo.de@sanofi.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

6546443.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
12.08.1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
08.07.2008

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

*0,06 €/Anruf (dt. Festnetz); max. 0,42 €/min (Mobilfunk).