

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Zymafluor D 1000
Vitamin D₃ 1000 I.E. und Fluorid 0,25 mg pro
Tablette

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
ZUSAMMENSETZUNG**

1 Tablette enthält als arzneilich wirksame
Bestandteile 25 µg Colecalciferol (entspre-
chend 1000 I.E. Vitamin D₃) und 0,553 mg
Natriumfluorid (entsprechend 0,25 mg Fluorid).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wir-
kung: Lactose und Sucrose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Be-
standteile, siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Vorbeugende Behandlung von Rachitis und
Karies bei Frühgeborenen.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Frühgeborene erhalten zur Prophylaxe täg-
lich 1 Tablette Zymafluor D 1000 (entspre-
chend 1000 I.E. Vitamin D₃ und 0,25 mg
Fluorid).

Um sicherzugehen, dass nur *eine* systemi-
sche Form der Fluoridzufuhr zur Anwendung
kommt, sollte der Kinderarzt oder der Zahn-
arzt die Einnahme von fluoridiertem Speise-
salz, Fluoridtabletten (einschließlich der täg-
lichen Dosis), fluoridreichem Mineralwasser
und den Fluoridgehalt des Trinkwassers bei
der Dosierungsempfehlung berücksichti-
gen.

Das folgende Dosierungsschema gibt Richt-
werte für Fluoridsupplemente an. Wenn die
Fluoridkonzentration im Trinkwasser/Miner-
alwasser mehr als 0,7 mg/l beträgt, ist eine
zusätzliche Gabe von Fluoridtabletten nicht
erforderlich.

Soweit nicht anders verordnet, ist folgende
Dosierung regelmäßig einzuhalten, je 1 Tab-
lette bzw. Lutschtablette täglich der ent-
sprechenden Stärke:

	Fluoridkonzentration im Trinkwasser/Mineralwasser (mg/l)		
	< 0,3	0,3–0,7	> 0,7
Alter (Jahre)	Fluorid (mg/Tag)		
0 bis < 3	0,25	–	–
3 bis < 6	0,5	0,25	–
ab 6	1	0,5	–

Art der Anwendung

Jeweils 1 Tablette in einem Teelöffel mit
Flüssigkeit zerfallen lassen. Danach am bes-
ten direkt in den Mund verabreichen.

Hinweis:

Um unerwünschte Komplikationen wie ver-
sehtentliches „Verschlucken“ der Tablette in
die Luftwege zu verhindern, sollte die Tablette
nie unaufgelöst verabreicht werden!

Wenn mit der Nahrung auf Dauer nur un-
genügende Mengen von Fluorid und Vita-
min D₃ aufgenommen werden, sollte das
Arzneimittel bis Ende des zweiten Lebens-
jahres genommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber Natrium-
fluorid, Colecalciferol, Soja, Erdnuss oder
einen der in Abschnitt 6.1 genannten son-
stigen Bestandteile, Hyperkalzämie, Hyper-
kalzurie, eingeschränkte Beweglichkeit (Gips-
verband) und eine weitere systemische
Fluoridanwendung z. B. mit Trink-, Mineral-
oder Tafelwasser.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-
sichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Bei früh- und mangelgeborenen Säuglingen
sollte die Kariesprophylaxe durch systemi-
sche Fluoridzufuhr erst nach Erreichen eines
Körpergewichtes von 3000 g und bei nor-
maler körperlicher Entwicklung einsetzen.
Wenn Säuglinge mit bilanzierten Diäten er-
nährt werden oder wenn ihre Flaschennah-
rung mit Trink- oder Mineralwasser herge-
stellt wird, welches über 0,3 mg/l* Fluorid
enthält oder die künstliche Babymilch mit
Vitamin D₃ genügend angereichert wird, wird
die Gabe von Zymafluor 1000 nicht emp-
fohlen. (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 Lei-
tungswassers Ihrer Gemeinde.

Bei schweren, das Wachstum beeinträchti-
genden chronischen Erkrankungen ist über
die Fluoridprophylaxe im Einzelfall zu en-
tscheiden.

Sofern eine systemische Fluoridzufuhr er-
folgt, sollten bei Kindern unter 3 Jahren keine
fluoridhaltigen Zahnpasten verwendet wer-
den.

Wenn das zur Ernährung des Säuglings
oder Kleinkinds verwendete Wasser (Trink-,
Tafel- oder Mineralwasser) einen Fluorid-
gehalt von mehr als 0,3 mg/l aufweist, sind
Fluoridgaben entbehrlich.

Bei Verwendung mit Vitamin D₃ angerei-
chter Milch ist die Zugabe von Vitamin D₃
eventuell nicht erforderlich.

Patienten mit der seltenen hereditären Fruc-
tose-Intoleranz, Galactose-Intoleranz, Lac-
tase-Mangel, Saccharase-Isomaltase-Man-
gel oder Glucose-Galactose-Malabsorption
sollten Zymafluor D 1000 nicht einnehmen.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen
Arzneimitteln und sonstige
Wechselwirkungen**

Zymafluor D 1000 sollte nur in Ausnahme-
fällen mit Metaboliten oder Analogen des
Vitamin D 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 be-
stimmt.

**4.7 Auswirkungen auf die Verkehrs-
tüchtigkeit und die Fähigkeit zum
Bedienen von Maschinen**

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen
werden folgende Häufigkeiten zugrunde ge-
legt:

Sehr häufig $\geq 10\%$; häufig $\geq 1\%$ bis $< 10\%$;
gelegentlich $\geq 0,1\%$ bis $< 1\%$; selten
 $\geq 0,01\%$ 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 Nebenwir-
kungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwir-
kungen nach der Zulassung ist von großer
Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuier-
liche Überwachung des Nutzen-Risiko-Ver-
hältnisses des Arzneimittels. Angehörige von
Gesundheitsberufen sind aufgefordert, je-
den Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medi-
zinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-
Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn,
Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei einer akuten Vergiftung mit Natriumfluorid
können folgende Symptome auftreten:
gastrointestinale Störungen (Übelkeit, Er-
brechen, Diarrhöe, Blutungen, Bauch-
schmerz oder -krämpfe), Müdigkeit, Tre-
mor, Krampfanfälle, Atemnot, Herz-Kreis-
lauf-Symptome (Kollaps, Asystolie).
Bei einer chronischen Überdosierung von
Natriumfluorid in den ersten Lebensjahren
können sich eine Zahnfluorose mit Schmelz-
defekten 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 Hyperkalz-
ämie und Hyperkalzurie führen. Bei erheb-
licher und langdauernder Überschreitung
des Bedarfs kann es zu Verkalkungen pa-
renchymatöser Organe kommen.

**b) Therapiemaßnahmen bei Überdosie-
rung**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 Überdosie-
rung von Vitamin D₃ können eine forcierte
Diurese sowie die Gabe von Glukokortiko-
iden 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 Produkthemmung 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-D-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 Pharmakokinetik

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 Diät 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 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 Gleichgewichtspasmaspiegel (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 weiterhydroxyliert. 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-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 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 Mäusen wurden Zahnschäden und Kiefermissbildungen beobachtet. Die Fertilität weiblicher Mäuse war bei einer Verabrei-

chung 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 1 H₂O; Mikrokristalline Cellulose; Crospovidon; Gelatine (Rind); Sucrose; Maisstärke; Magnesiumstearat; Hochdisperses Siliciumdioxid; Saccharin-Natrium 2 H₂O; Aromastoff Vanillin; Farbstoff E 172; 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

N 3 90 Tabletten

7. INHABER DER ZULASSUNG

MEDA Pharma GmbH & Co. KG
Benzstraße 1
61352 Bad Homburg
Tel.: (06172) 888-01
Fax: (06172) 888-27 40
E-Mail: medinfo@medapharma.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

8150.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

27.04.1990/22.08.2000

10. STAND DER INFORMATION

April 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt