



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte



Fluoride, lösliche

Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht
26. Januar 2021

Antrag auf Entlassung aus der Verschreibungspflicht

Antrag eines pharmazeutischen Unternehmers auf Entlassung aus der Verschreibungspflicht für feste orale Zubereitungen löslicher Fluoride zur Osteoporosebehandlung

Historie

Votum des **SVA für Verschreibungspflicht** in der **13. Sitzung** am **22. Januar 1985**:

„Bei der Anwendung von Fluoriden in den Dosierungen, die zur Behandlung der Osteoporose erforderlich sind, ist die Möglichkeit einer Fluorintoxikation gegeben, insbesondere, weil eine Langzeitbehandlung notwendig ist.

Die ärztliche Überwachung der Anwendung ist daher angezeigt. Ferner kann der im Einzelnen nicht vorhersehbare Behandlungserfolg bei der Osteoporose nur durch einen Arzt kritisch beurteilt und damit die Anwendung gerechtfertigt werden.“

Wirkstoff

- Fluoride sind Salze der Fluorwasserstoffsäure (auch natürlich vorkommend).
- Fluoridquellen: z. B. fluoridhaltiges Wasser, schwarzer Tee, Meeresfische und fluoridiertes Salz.
- 80-90%ige Absorption des Fluorids durch passive Diffusion im Magen (20-25 %) und im Dünndarm.
- Bis zu 50 % des absorbierten Fluorids werden in Kalzium-haltigen Geweben, hauptsächlich Knochen, eingebaut.
- Der nicht eingebaute Rest wird vorwiegend über die Niere und in geringem Umfang über Schweiß und den Darm ausgeschieden.
- **Keine bekannte essentielle Funktion im menschlichen Organismus und keine Anzeichen von Fluoridmangel** [EFSA Journal 2013].

Pharmakologische Wirkung

- Fluorid stimuliert die **Osteoblastenproliferation** und die **Matrixsynthese** des Knochens.
- Bei höherer und langandauernder Zufuhr wird Fluorid in die Knochenmatrix eingebaut, was zu Mineralisationsdefekten und einer Destabilisierung des Knochens führen kann (gleichzeitig mineralhaltigerer aber für mechanische Belastung inkompetenterer Knochen, Fluorose).
- Bei topischer als auch bei systemischer Anwendung wirkt Fluorid **kariespräventiv** und wird in verschiedener Form zur **Kariesprophylaxe** eingesetzt (AWMF-Leitlinie 2013).
- **Empfohlene tägliche Gesamtaufnahme von Fluoriden:** laut der European Food Safety Authority (EFSA) bei **0,05 mg pro kg Körpergewicht** sowohl für Erwachsene als auch Kinder [EFSA Journal, 2013].

Zulassungsstatus und Verkaufsabgrenzung in Deutschland

- **Arzneimittel des Antragstellers:** magensaftresistente Tablette mit 25 mg Natriumfluorid (entsprechend 11,3 mg Fluorid)
- Diese ist seit dem 01. Januar 1978 verkehrsfähig und wurde im Rahmen der Nachzulassung am 30. Januar 2003 national zugelassen.
- **Nur ein weiteres Arzneimittel zur oralen Anwendung in der Indikation Osteoporosetherapie ist in Deutschland zugelassen:** Retardtablette mit 44,2 mg Natriumfluorid in Kombination mit einer Calcium- und Vitamin D-enthaltenden Brausetablette
- **Zwölf weitere Arzneimittel zur oralen Anwendung mit dem Wirkstoff Natriumfluorid zugelassen, die apothekenpflichtig oder freiverkäuflich sind:**
 - Monopräparate zur **Kariesprophylaxe**
 - Kombinationspräparate **mit Vitamin D zur Rachitisprophylaxe**

Indikation

Fachinformation „Natriumfluorid 25 Baer®“:

- Präsenile (postmenopausische) Osteoporose sowie Altersosteoporose mit rascher Progredienz bzw. Frakturneigung
- Vorbeugung und Behandlung der Steroidosteoporose
- idiopathische Osteoporose.

Positionsformulierung für lösliche Fluoride in der Anlage 1 der AMVV

„Fluoride, lösliche,

- sofern nicht auf Behältnissen und äußeren Umhüllungen eine Tagesdosis angegeben ist, die einem Fluorgehalt bis zu 2 mg entspricht –*
- ausgenommen in Zubereitungen als Gel zur lokalen Anwendung an den Zähnen in Packungsgrößen bis zu 25 g, sofern auf Behältnissen und äußeren Umhüllungen angegeben ist, dass die Anwendung auf Erwachsene und Kinder ab dem vollendeten 6. Lebensjahr sowie auf eine einmalige Dosis pro Woche, die einem Fluorgehalt bis zu 7 mg entspricht, beschränkt ist –“*

Damit unterliegen die in Deutschland zugelassenen Fluorid-haltigen Arzneimittel zur Behandlung der Osteoporose der Verschreibungspflicht.

Nebenwirkungen und Risiken

Fachinformation von „Natriumfluorid 25 Baer®“, Stand April 2014:

- Seltene Nebenwirkungen: reversible Schmerzen und Schwellungen in den Sprunggelenken, seltener in den Knie- und Hüftgelenken, die einen Therapieabbruch erforderlich machen
- Sehr seltene Nebenwirkungen: vorübergehende Beschwerden im Verdauungstrakt (z. B. Sodbrennen, Übelkeit)
- **Recherche** der aus Deutschland gemeldeten Berichte zu Nebenwirkungen unter Fluoridanwendung zur Osteoporosebehandlung **in der europäischen Nebenwirkungsdatenbank EudraVigilance** (Stand vom 9. September 2020): neun Fallberichte:
 - fünf Berichte zu Beschwerden im Verdauungstrakt
 - ein Bericht zu Gelenkschmerzen (Arthralgie)

Diskussion I

Die **Indikationen** der oralen Natriumfluorid-haltigen Arzneimittel zur Osteoporosebehandlung sind aus Sicht des BfArM **nicht für die Selbstmedikation geeignet**:

- Die **Diagnosestellung**, ob und welche Form der Osteoporose und ob eine Frakturgefahr vorliegt, bedarf ärztlicher Fachkenntnis.
- Vorbeugung und Behandlung einer Steroidosteoporose sollte in ein **Gesamtkonzept der (Steroid-)Behandlung** eingebunden werden.
- Die **Notwendigkeit begleitender Labor- und Röntgenuntersuchungen** spricht für eine ärztliche Therapiebegleitung und -überwachung.
- Die in der Fachinformation angeratene **Einhaltung des therapeutischen Fensters** (täglich 20 mg bioverfügbares Fluorid) sowie die gleichzeitige **Basistherapie mit Kalzium und Vitamin D** kann im Rahmen der Selbstmedikation nicht sichergestellt werden.
- In der Fachinformation wird eine erforderliche **Langzeitanwendung von 12 bis 24 Monaten** genannt.

Diskussion II

- Bei der Anwendung eines **nicht retardierten Fluoridpräparates** (wie das des Antragstellers) erreicht die Fluoridkonzentration nach der frühen Resorptionsphase Maximalkonzentrationen, die weit über dem therapeutischen Bereich von 90-190 ng/ml liegen, was wiederum den Fluorideinbau in den Knochen begünstigt. (Hüfner und Siggelkow (1998).
- Die Empfehlung in der Fachinformation für **Therapieabbruch oder Intervalltherapie** bei Auftreten von Gelenkschmerzen (insbesondere in den Sprunggelenken) erfordert eine ärztliche Therapiebegleitung.
- In der aktuell gültigen **AWMF-Leitlinie zur „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose“** wird eine Therapie mit Natriumfluorid nicht als Behandlungsoption erwähnt.
- (Weitere) Positionsformulierungen, die eine **ärztliche Erstdiagnose** voraussetzen, werden vom BfArM nicht unterstützt.

Fazit

- Einer Entlassung aus der Verschreibungspflicht stehen die notwendige ärztliche Diagnosestellung, ärztliche Kontrolle des Therapieverlaufs sowie die erforderliche Langzeitanwendung entgegen.
- **Eine Entlassung von Natriumfluorid zur Osteoporosebehandlung aus der Verschreibungspflicht und eine entsprechende Änderung der AMVV-Position zu „Fluoride, lösliche“ werden nicht empfohlen.**

Vom Antragsteller vorgeschlagene Positionsformulierung für Anlage 1 der AMVV

„Fluoride, lösliche,

- ...

- ausgenommen, dass die Anwendung auf Erwachsene, nach der Erstdiagnose einer Osteoporose durch den Arzt, in festen Zubereitungen zur oralen Anwendung in Konzentrationen von maximal 11,3 mg je abgeteilter Form und in einer Gesamtmenge von 678 mg je Packung beschränkt ist -“