



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Folgamma®

Wirkstoffe: Folsäure 1,5 mg, Cyanocobalamin 25,0 µg
Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält:

Wirkstoffe:

Folsäure 1,5 mg
Cyanocobalamin 25,0 µg

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Enthält Glucose und Lactose-Monohydrat. Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette mit Bruchkerbe

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette für ein erleichtertes Schlucken und nicht zum Aufteilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Bei nachgewiesenem, durch Ernährung nicht behebbarem Folsäure- und Vitamin B₁₂-Mangel.
- Folsäure- und Vitamin B₁₂-Mangel bei Malabsorption verschiedener Ursachen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

- Bei nachgewiesenem, durch Ernährung nicht behebbarem, kombinierten Folsäure- und Vitamin B₁₂-Mangel: 1 mal täglich 1 Tablette
- Folsäure- und Vitamin B₁₂-Mangel bei Störungen der Folsäure- und Vitamin B₁₂-Aufnahme verschiedener Ursachen: 3 mal täglich 1–2 Tabletten

Art der Anwendung

Folgamma® wird mit etwas Flüssigkeit eingenommen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Megaloblasten-Anämie infolge eines isolierten Vitamin-B₁₂- Mangels (z.B. infolge Mangels an Intrinsic-Faktor), isolierter Folsäure-Mangel.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Folgamma® nicht einnehmen.

Kinder und Jugendliche

Es sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen erforderlich.

Ältere Menschen

Es sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen erforderlich.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Verminderte enterale Resorption von Folsäure bei gleichzeitiger Verabreichung von Primidon, Diphenylhydantoin, Phenobarbital, Carbamazepin, Valproat, Sulfasalazin, hormonellen Antikonzeptiva sowie Folsäure-Antagonisten wie Methotrexat, Trimethoprim, Pyrimethamin, Triamteren.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Aufgrund des Gehaltes von Folsäure ist die Einnahme auf 3 × 1 Tablette in der Schwangerschaft zu beschränken. Die Dosierungsanleitung ist deshalb genau einzuhalten.

Kontrollierte Studien an Schwangeren mit Tagesdosen bis 5 mg Folsäure haben keine Hinweise auf Schädigungen des Embryos oder Fetus ergeben. Folsäure-Supplementierung kann das Risiko von Neuralrohrdefekten vermindern.

Da die Sicherheit einer höheren Dosierung nicht gewährleistet ist, ist eine Dosierung von mehr als 5 mg Folsäure pro Tag in der Schwangerschaft kontraindiziert.

Stillzeit

Aufgrund des Gehaltes von Folsäure, ist die Einnahme auf 3 × 1 Tablette in der Stillzeit zu beschränken.

Die Dosierungsanleitung ist deshalb genau einzuhalten.

Da die Sicherheit einer höheren Dosierung nicht gewährleistet ist, ist eine Dosierung von mehr als 5 mg Folsäure pro Tag in der Stillzeit kontraindiziert.

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

Folgamma® hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100, < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Sehr selten (< 1/10.000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Folsäure:

Gelegentlich:

- Bei hohen Dosen gastrointestinale Störungen, Schlafstörungen, Erregung, Depression.

Erkrankungen des Immunsystems:

Nicht bekannt:

- Anaphylaktische Reaktion.

Vitamin B₁₂:

Sehr selten:

- Akne
- ekzematöse

- urtikarielle Arzneimittelreaktionen
- anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen

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

Eine kurzzeitige Überdosierung ist in der Regel folgenlos.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Antianämika

ATC-Code: B03BA51

Folsäure ist nicht als solche wirksam, sondern in der reduzierten Form als Tetrahydrofolsäure, und zwar als Carrier von Cl-Gruppen. Damit besitzt Folsäure eine zentrale Bedeutung für den Intermediärstoffwechsel aller lebenden Zellen.

Das als Prodrug zugeführte Vitamin B₁₂ muss erst in die beim Menschen wirksamen Coenzyme Methylcobalamin und 5-Desoxyadenosylcobalamin umgewandelt werden. Methylcobalamin ist zur Bildung von Methionin aus Homocystein erforderlich. Bei der Methylierung von Homocystein zu Methionin entsteht freie Tetrahydrofolsäure aus 5-Methyl-Tetrahydrofolsäure, aus welcher nach Cl-Transfer von Serin die „aktivierten Cl-Einheiten“ entstehen. Sie sind für die Biosynthese von Purinbasen und Desoxyribonucleinsäure, z.B. im Rahmen der Hämatoopoese, von Bedeutung.

5-Desoxyadenosylcobalamin ist für die Umwandlung von Methylmalonyl-Coenzym A in Succinyl-Coenzym A notwendig. Ein Fehlen führt zu erhöhten Spiegeln an Propionsäure und Methylmalonsäure, die Ursachen der Bildung abnormer Fettsäureketten sind.

Im intermediären Stoffwechsel besteht demnach ein Wirkungssynergismus zwischen Folsäure und Vitamin B₁₂, indem beide Vitamine an der enzymatischen Methionin-Synthase-Reaktion beteiligt sind. Bei diesem Stoffwechselschritt erfolgt der Transfer der Methylgruppe von Methyl-Tetrahydrofolsäure auf Homocystein unter Bildung von Methionin. Bei einem Vitamin B₁₂-Mangel ist diese Reaktion aufgrund eines Cofaktor-Defizits blockiert, woraus eine Verarmung des Organismus an reaktionsfähigen Folatverbindungen resultiert. Diese Verwertungsstörung von 5-Methyl-Tetrahydrofolsäure wird auch mit dem Begriff Methyl-Folat-Falle bezeichnet. Als Folge der Akkumulation von N-5-Methyl-Tetrahydrofolsäure resul-



tieren bei einem Vitamin B₁₂-Mangel erhöhte Folsäure-Konzentrationen im Plasma und erniedrigte Folat-Konzentrationen in den Erythrozyten, da keine Tetrahydrofolsäure aus 5-Methyl-Tetrahydrofolsäure für die Synthese der speicherfähigen Folat-Polyglutamat-Verbindungen zur Verfügung gestellt wird. Eine weitere Folge ist der eingeschränkte Transfer der Formiminogruppe von Formiminoglutaminsäure auf Tetrahydrofolsäure, so dass vermehrt Formiminoglutaminsäure (FIGLU) im Harn ausgeschieden wird.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die in der Nahrung größtenteils als Polyglutamat vorliegende Folsäure muss zur Absorption durch eine Carboxypeptidase im Bürstensaum der Mukoszellen des Duodenums und oberen Jejunums zu Monoglutamat hydrolysiert werden. Die Absorption erfolgt bei niedriger Konzentration aktiv und carriervermittelt, wonach die Folsäure reduziert und methyliert wird und als 5-Methyl-Tetrahydrofolsäure ins Blut gelangt. Bei höherer Konzentration erfolgt zusätzlich eine passive Diffusion. Für Folsäure besteht ein enterohepatischer Kreislauf, wobei bis zu 200 µg/Tag mit der Galle sezerniert werden und zur Rückresorption zur Verfügung stehen. Folsäure wird als Polyglutamat im Gewebe hauptsächlich in der Leber gespeichert. Der Gesamtkörperbestand an Folsäure beträgt bei normaler Ernährung 5–10 mg und deckt den Bedarf für etwa 3–4 Monate. Die Ausscheidung ist abhängig von der zugeführten Menge und beträgt normalerweise bis 24 µg/Tag mit dem Urin und 500 µg/Tag mit dem Faeces. Die Eliminationshalbwertszeit von Folsäure liegt zwischen 1,5 und 2 Stunden.

Die Absorption von Vitamin B₁₂ aus dem Gastrointestinaltrakt erfolgt über 2 Wege: B₁₂ wird im Dünndarm aktiv in der an Intrinsic-Faktor gebundenen Form resorbiert. Der Transport des B₁₂ zum Gewebe erfolgt durch Anlagerung an Transcobalamine, Substanzen, die in der Reihe der Plasma-β-Globuline zu finden sind. Unabhängig vom Intrinsic-Faktor kann das Vitamin auch durch passive Diffusion über den Magen-Darm-Trakt oder Schleimhäute in den Blutstrom gelangen. Von oral angebotenen Mengen gelangen jedoch nicht mehr als 1–3 % ins Blut.

Untersuchungen an Normalpersonen ergaben, dass von oralen Dosen (< 5 µg) über den Intrinsic-Faktor im Durchschnitt maximal 1,5 µg resorbiert werden. Bei Patienten mit perniziöser Anämie wurden nach oralen Dosen von 100 µg und mehr Resorptionsraten von maximal 1 % gefunden.

Das im Körper enthaltene Vitamin B₁₂ ist in Depots gespeichert, von dem die Leber das wichtigste ist. Der durch den täglichen Bedarf verbrauchte Vitamin B₁₂-Anteil ist sehr gering und liegt bei 1 µg, die Turnover-Rate bei 1,5 µg.

Die biologische Halbwertszeit beträgt ca. 1 Jahr. Dabei werden 2,55 µg B₁₂ pro Tag oder 0,051 % der Gesamtbestände des Körpers umgesetzt.

Vitamin B₁₂ wird überwiegend über die Galle ausgeschieden und bis auf 1 µg wieder über den entero-hepatischen Kreislauf rück-

resorbiert. Wird die Speicherkapazität des Körpers durch hochdosierte, insbesondere parenterale Gaben überschritten, so wird der nicht retinierte Anteil im Urin ausgeschieden.

Die Blutplasmaspiegel geben über die Höhe des B₁₂-Depots im Körper Auskunft. Wird einem gesunden Organismus jegliche B₁₂-Zufuhr entzogen, braucht es einen Zeitraum von 3–5 Jahren, bis kritische Werte erreicht werden, die einen Vitamin-Mangelzustand anzeigen.

Vorkommen und Bedarfsdeckung:

Folsäure ist im Pflanzen- und Tierreich weit verbreitet und kommt besonders reichhaltig in Blattgemüse, Tomaten, Getreide und Leber vor. Der Mensch ist nicht in der Lage, Folsäure selbst zu synthetisieren, und muss deshalb dieses Vitamin mit der Nahrung aufnehmen, das zu etwa 25 % in reiner Form als Pteroylmonoglutamat (PGA) und zu 75 % in Form konjugierter Verbindungen vorliegt. Der tägliche Mindestbedarf liegt bei 100 µg PGA. Zur Vermeidung eines Defizits werden von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung für den gesunden Erwachsenen 0,3 mg, in der Schwangerschaft 0,6 mg und in der Stillzeit 0,45 mg Gesamtfolat täglich empfohlen. Ein erhöhter Bedarf besteht bei einer vermehrten Zellneubildung, z. B. bei Kindern während der Wachstumsphase.

Cobalamin vom Vitamin-B₁₂-Typ kommen nur in tierischen Erzeugnissen und Stoffwechselprodukten von Mikroorganismen vor. Zu den besonders Vitamin-B₁₂-haltigen Produkten zählen Leber, Niere, Herz, Fisch, Milch, Eigelb und Muskelfleisch. Zur Bedarfsdeckung werden täglich 5 µg mit einer Zulage von 1,0 µg/Tag in der Schwangerschaft und Stillzeit empfohlen. Aufgrund der hohen Speicherkapazität des Organismus, vor allem in der Leber (3–5 mg), und der geringen täglichen Umsatzrate von 0,05–0,2 % ist ein Vitamin-B₁₂-Mangel äußerst selten. Er hängt von der Ernährung ab und ist bei den Bevölkerungsgruppen anzutreffen, die sich ausschließlich mit Vegetabilien ernähren.

Mangelerscheinungen:

Bei normaler Ernährung ist ein manifester Folsäure-Mangel selten. Jedoch findet man relativ häufig in allen Altersgruppen Messwerte für Folsäure, die eine unsichere Bedarfsdeckung anzeigen. Ursachen sind hauptsächlich Fehlernährung wie chronischer Alkoholismus, Malabsorption wie einheimische Sprue, Dünndarmresektion oder gestörter enterohepatischer Kreislauf, chronische Hämodialyse, Erkrankungen mit hoher Zellumsatzrate wie hämolytische Anämie, chronischer Blutverlust, in der Wachstumsphase sowie Folgen einer Therapie mit Antikonvulsiva, Folsäure-Antagonisten oder Einnahme von Ovulationshemmern. Hämatologisch findet sich eine Hypersegmentierung der neutrophilen Granulozyten, die Folsäure bedingte Megaloblastenanämie ist morphologisch von der Perniciosa nicht zu unterscheiden. Weitere Symptome des Folsäuremangels sind u. a. Schleimhautveränderungen im Bereich der Mundhöhle und Veränderungen am Plattenepithel von Vagina und Zervix, Wachstumsstörungen, Auftreten von Missbildun-

gen sowie in seltenen Fällen ein hirnorganisches Syndrom, Störungen der Pyramidenbahn und Neuropathien. Hämatologisch findet sich eine Megaloblastenanämie als Folge einer Reifestörung der Blutzellen, die jedoch nach Schweregrad mit Schwäche, Ermüdbarkeit, Antriebsarmut, blassem Aussehen, Dyspnoe, Hunter-Glossitis mit Zungenbrennen bis zur Atrophie einhergeht. Neurologisch manifestieren sich Ausfälle am peripheren und zentralen Nervensystem. Zeichen der Polyneuropathie können mit Läsionen der langen Rückenmarksbahnen und psychischen Störungen kombiniert sein. Es treten uncharakteristische Symptome auf wie Kribbeln in den Händen und Füßen, Gangunsicherheit und verminderte körperliche Belastbarkeit.

Hinweise auf einen Vitamin-B₁₂-Mangel sind Plasmakonzentrationen unter 200 pg/ml, Hypoacidität, ein pathologischer Schilling-Test, eine erhöhte Methylmalonsäure-Ausscheidung im Harn und eine Retikulozytose nach einem Therapieversuch mit Vitamin B₁₂.

Anhaltspunkte für einen Folsäure-Mangel sind Serumkonzentrationen unter 4 ng/ml, eine erhöhte FIGLU-Ausscheidung im Harn und eine Hypersegmentierung der neutrophilen Granulozyten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In physiologischen Dosierungen sind keine mutagenen Effekte zu erwarten. Langzeitstudien zum tumor erzeugenden Potential von Folsäure sowie Tierstudien zur Abklärung reproduktionstoxikologischer Eigenschaften liegen nicht vor.

5.4 Weitere Angaben

Folsäure- und Vitamin-B₁₂-Mangel kann Ursache sein von Wachstums- und Entwicklungsstörungen (auch embryonale, die zu fötalen Missbildungen führen können), Mund-, Magen/Darm-Schleimhautentzündungen, Anämien, neurologischen und psychischen Störungen (Neuropathien). Ein Mangel an diesen Vitaminen kann entstehen bei Störungen der Nahrungsaufnahme (Malabsorption), Alkoholismus, in Schwangerschaft und Stillzeit, bei Erkrankungen mit hoher Zellumsatzrate, chronischem Blutverlust und als Folge einer Therapie mit krampflösenden Arzneimitteln (Antikonvulsiva) und hormonellen Kontrazeptiva („Pille“). Bei jahrelanger Fehl- oder Mangelernährung, in der Rekonvaleszenz, soweit sie mit einem Mangel an Folsäure und/oder Vitamin B₁₂ einhergehen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Calciumhydrogenphosphat, Polyethylenglykol 20.000, Stearinsäure, Talkum, Magnesiumstearat, Glucose, Cellactose 80 (75 % Lactose-Monohydrat + 25 % Cellulosepulver)

6.2 Inkompatibilitäten

Bei oraler Gabe therapeutischer Dosen keine bekannt.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackungen mit 50 und 100 Tabletten. Möglicherweise sind nicht alle Packungsgrößen im Verkehr.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG
Flugfeld-Allee 24
71034 Böblingen
Tel.: 07031/6204-0
Fax: 07031/6204-31
E-mail: info@woerwagpharma.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

6246451.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER LETZTEN VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

21.03.2005

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt