

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Folgamma® forte Ampulle à 1 ml
Injektionslösung i. m.

Wirkstoffe: Cyanocobalamin 100 µg,
Folsäure-Hydrat 15 mg

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält:

Wirkstoffe:

Cyanocobalamin 100 µg, Folsäure-Hydrat
15 mg

Dieses Arzneimittel enthält 208 mg Propylenglykol pro Ampulle

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Folgamma® forte wird angewendet zur Therapie und Prophylaxe von isolierten kombinierten Folsäure- und Vitamin B₁₂-Mangelzuständen bei intestinalen Resorptionsstörungen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Im Allgemeinen bis zu 4 mal monatlich 1 Folgamma forte Ampulle à 1 ml.

Art der Anwendung

Folgamma® forte Ampullen à 1 ml werden intramuskulär injiziert.

Die Lagerung von Folgamma® forte Ampullen à 1 ml erfolgt zwischen 2°C – 8°C im Kühlschrank (siehe Abschnitt 6.4). Vor der Anwendung sollte die Injektionslösung jedoch auf Raumtemperatur erwärmt und geschüttelt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Absolute Megaloblasten-Anämie infolge eines isolierten Vitamin B₁₂-Mangels (z. B. infolge Mangels an Intrinsic-Faktor), isolierter Folsäure-Mangel.

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe Folsäure, Cyanocobalamin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wegen der Instabilität von Vitamin B₁₂ kann durch Zumischung anderer Stoffe ein Wirkverlust des Vitamins auftreten. Deshalb dürfen bei der parenteralen Gabe Mischspritzen mit anderen Medikamenten grundsätzlich nicht verwendet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Unter antikonvulsiver Therapie kann es zu einer Zunahme der Krampfbereitschaft kommen.

Bei Gabe hoher Dosen kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich Folsäure und gleichzeitig verabreichte Folsäureantagonisten, wie z. B. Chemotherapeutika (Trimethoprim, Proguanil, Pyrimethamin) und Zytostatika (Methotrexat), gegenseitig in ihrer Wirkung hemmen.

Zusammen mit Fluorouracil verabreicht können hohe Dosen Folgamma® forte Ampullen à 1 ml zu schweren Durchfällen führen.

Chloramphenicol kann das Ansprechen auf die Behandlung mit Folgamma® forte Ampullen à 1 ml verhindern und sollte deshalb nicht an Patienten mit schweren Folsäuremangelerscheinungen verabreicht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Folsäure und Vitamin B₁₂ in der für Folgamma® forte Ampullen festgelegten Dosierung bei Schwangeren vor.

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.

Stillzeit

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

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 (≥ 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)

Erkrankungen des Immunsystems:

Nicht bekannt:

Allergische Reaktionen, z. B. als Erythem, Pruritus, ekzematöse oder urtikarielle Arzneimittelreaktionen, Bronchospasmus, Übelkeit oder anaphylaktische oder anaphylaktische Schock möglich.

Psychiatrische Erkrankungen:

Selten:

Schlafstörungen, Erregung, Depression bei hohen Dosen von Folsäure.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Selten:

Gastrointestinale Störungen bei hohen Dosen von Folsäure.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Nicht bekannt:

Akne

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

a) Symptome einer Überdosierung

Eine Überdosierung von Folgamma® forte Ampullen äußert sich nach chronischer Gabe sehr hoher Dosen (über 15 mg Folsäure pro Tag länger als 4 Wochen) in folgenden Symptomen: bitterer Geschmack, Appetitlosigkeit, Nausea, Flatulenz, Alpträumen, Erregung, Depressionen. Unter antiepileptischer Therapie (vor allem mit Phenobarbital, Phenytoin oder Primidon) kann die Häufigkeit und Stärke epileptischer Anfälle zunehmen.

Cyanocobalamin hat eine große therapeutische Breite. Vergiftungen oder Überdosierungsercheinungen sind nicht bekannt.

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung, Keine besonderen Maßnahmen erforderlich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Antianämika

ATC-Code: B03BA

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

Das als Pro-Drug 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-Methyltetrahydrofolsäure, aus welcher nach CI-Transfer von Serin die „aktivierten CI-Einheiten“ entstehen. Sie sind für die Biosynthese von Purinbasen und Desoxyribonucleinsäure, z. B. im Rahmen der Hämatopoese, 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 zur Bildung abnormer Fettsäureketten sind.

Im intermediären Stoffwechsel besteht demnach ein Wirkungssynergismus zwischen Folsäure und Vitamin B₁₂, in dem 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 resultieren bei einem Vitamin B₁₂-Mangel erhöhte Folsäure-Konzentrationen im Plasma und erniedrigte Folatkonzentrationen 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 Mukosazellen 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 den 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.

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 enterohepatischen Kreislauf rückresorbiert. 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.

50–90% einer i. m. verabreichten Gabe von 0,1–1 mg Cyanocobalamin werden innerhalb von 48 Stunden mit dem Urin ausgeschieden.

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 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.

Mangelercheinungen

Bei normaler Ernährung ist ein Folsäuremangel 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 Missbildungen sowie in seltenen Fällen ein hirnanorganisches 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 Folsäuremangel sind Serumkonzentrationen unter 4 ng/ml, eine erhöhte FIGLU-Ausscheidung im Harn und eine Hypersegmentierung der neutrophilen Granulozyten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Folsäure und Cyanocobalamin sind nach den vorliegenden Erkenntnissen weder kanzerogen noch teratogen.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Trometamol, Propylenglycol, Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Aufgrund der Instabilität von Vitamin B₁₂ kann durch Zumischung anderer Arzneistoffe ein Wirkverlust des Vitamins auftreten.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen
für die Aufbewahrung**

Ampullen bei +2 bis +8 °C im Kühlschrank aufbewahren.

Die Ampullen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Vor der Anwendung sollte die Injektionslösung jedoch auf Raumtemperatur erwärmt und geschüttelt werden.

Ampullen nach Anbruch sofort verwenden.

Reste der Injektionslösung sind nach Anbruch der Ampulle zu verwerfen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackungen:

5 Amp. zu 1 ml und 10 Amp. zu 1 ml

Anstaltspackungen:

100 Amp. zu 1 ml, 500 Amp. zu 1 ml und 1000 Amp. zu 1 ml.

**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

6463825.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

04.10.2004

10. STAND DER INFORMATION

10/2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt