

**1. Bezeichnung des Arzneimittels**

Folgamma®

**2. Verschreibungstatus/
Apothekenpflicht**

Apothekenpflichtig

3. Zusammensetzung des Arzneimittels**3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe**

Antianämika

**3.2 Bestandteile nach der Art und arznei-
lich wirksame Bestandteile nach Art
und Menge**

1 Tablette enthält:

– arzneilich wirksame Bestandteile

Folsäure	1,5 mg
Cyanocobalamin	25,0 µg

– andere Bestandteile

Calciumhydrogenphosphat, Polyethylglykol 20 000, Stearinsäure, Talkum, Magnesiumstearat, Glucose, Lactose
– glutenfrei, enthält Lactose –

4. Anwendungsgebiete

Bei nachgewiesenem, durch Ernährung nicht behebbarer Folsäure- und Vitamin-B₁₂-Mangel, der Ursache sein kann von Wachstums- und Entwicklungsstörungen (auch embryonale, die zu fötalen Mißbildungen führen können), Mund-, Magen/Darm-Schleimhautentzündungen, Anämien, neurologischen und psychiatrischen Störungen (Neuropathien). Ein Mangel an diesen Vitaminen kann entstehen bei Malabsorption, Alkoholismus, in Schwangerschaft und Stillzeit, bei Erkrankungen mit hoher Zellumsatzrate, chronischem Blutverlust und als Folge einer Therapie mit Antikonvulsiva und hormonellen Kontrazeptiva. Bei Appetitmangel, Untergewicht und in der Rekonvaleszenz, soweit sie mit einem Mangel an Folsäure und/oder Vitamin B₁₂ einhergehen.

5. Gegenanzeigen

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

6. Nebenwirkungen**Folsäure:**

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

Vitamin B₁₂:

In Einzelfällen wurde über Akne, ekzematöse oder urtikarielle Arzneimittelreaktionen sowie über anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen berichtet.

**7. Wechselwirkungen mit
anderen Mitteln**

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.

8. Warnhinweise

Keine

9. Wichtigste Inkompatibilitäten

Keine

10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

3 mal täglich 1–2 Tabletten Folgamma®.

11. Art und Dauer der Anwendung

Die Folgamma® Tabletten werden mit etwas Flüssigkeit eingenommen.

**12. Notfallmaßnahmen, Symptome und
Gegenmittel**

Keine

**13. Pharmakologische und toxikologische
Eigenschaften, Pharmakokinetik und
Bioverfügbarkeit, soweit diese Anga-
ben für die therapeutische Verwen-
dung erforderlich sind****13.1 Pharmakologische Eigenschaften**

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 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 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 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.

13.2 Toxikologische Eigenschaften

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

13.3 Pharmakokinetik

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 Carrier-vermittelt, 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. 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 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.

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 0,1 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.

Mangelerkrankungen:

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

14. Sonstige Hinweise

Verwendung bei Schwangerschaft und Laktation:
Keine Risiken bekannt.

15. Dauer der Haltbarkeit

Folgamma® Tabletten sind 5 Jahre haltbar.

16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Entfällt

17. Darreichungsformen und Packungsgrößen

Originalpackungen zu
50  und 100  Tabletten

18. Stand der Information

Juli 2001

19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

Wörlag Pharma GmbH & Co. KG
Calwer Str. 7
71034 Böblingen
Tel.: (0 70 31) 62 04-0
Fax: (0 70 31) 62 04-31
e-mail: info@woerwagpharma.de

Dieses Arzneimittel ist nach den gesetzlichen Übergangsvorschriften im Verkehr. Die behördliche Prüfung auf pharmazeutische Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit ist noch nicht abgeschlossen.

Folgamma® Tabletten ist als Arzneimittel rechtmäßig im Verkehr. Wie für alle Arzneimittel im Nachzulassungsverfahren müssen auch für Folgamma® Tabletten die vorhandenen Belege nach EG-Standards überprüft werden. Aufgrund der großen Anzahl solcher Arzneimittel konnten bisher nicht alle Nachzulassungsverfahren abgeschlossen werden. Darüber soll der oben genannte, gesetzlich vorgeschriebene Hinweis informieren.

Zentrale Anforderung an:

Bundesverband der
Pharmazeutischen Industrie e. V.

FachInfo-Service

Postfach 12 55
88322 Aulendorf