



**1. Bezeichnung des Arzneimittels**

Folgamma® forte Ampulle à 1 ml

**2. Verschreibungsstatus/  
Apothekenpflicht**

Apothekenpflichtig

**3. Zusammensetzung des Arzneimittels**

**3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe**

Antianämika

**3.2 Bestandteile nach der Art und arzneilich wirksame Bestandteile nach Art und Menge**

**– arzneilich wirksame Bestandteile**

1 ml Injektionslösung enthält:

Folsäure	15 mg
Cyanocobalamin	100 µg
Benzylalkohol	20,88 mg

**– andere Bestandteile**

Tris-(hydroxymethyl)aminomethan, Propylenglykol, Wasser für Injektionszwecke

**4. Anwendungsgebiete**

Folsäure- und Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel, der Ursache sein kann von makrozytären Anämien, Thrombopenie, fötalen Mißbildungen, neurologischen und psychiatrischen Störungen. Bei Folsäuremangel in der Stillzeit, Malabsorption und Alkoholismus. Speziell bei Psoriasis, Akne und Seborrhoe.

**5. Gegenanzeigen**

Absolute:

Megaloblasten-Anämie infolge eines isolierten Vitamin-B<sub>12</sub>- Mangels (z. B. infolge Mangels an Intrinsic-Faktor), isolierter Folsäure-Mangel.

**6. Nebenwirkungen**

Folsäure:

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

Vitamin B<sub>12</sub>:

Allergische Reaktionen, Akne, ekzematöse oder urtikarielle Arzneimittelreaktionen sowie anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen möglich.

Wegen des Gehalts an Benzylalkohol können selten Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten.

**7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln**

Antikonvulsive Therapie:

Verminderung der antikonvulsiven Wirkung, insbesondere bei Anwendung hoher Dosen von Folsäure (z. B. zur Behandlung der Vergiftung mit Folsäureantagonisten wie Methotrexat, Trimethoprim, Pyrimethamin und Triamteren).

**8. Warnhinweise**

Folgamma® forte Ampulle à 1 ml Injektionen dürfen wegen des Gehalts an Benzylalkohol nicht bei Neugeborenen, insbesondere bei unreifen Frühgeburten angewendet werden.

**9. Wichtigste Inkompatibilitäten**

Keine

**10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben**

Soweit nicht anders verordnet, im allgemeinen 2–3mal wöchentlich 1 ml Folgamma® forte Ampulle à 1 ml injizieren.

Bei Psoriasis, Akne, Seborrhoe empfehlen wir nach Prof. Dr. G. A. Rost eine kurbmäßige Anwendung von 2–3 Injektionen zu 1 ml pro Woche mit insgesamt 25 Injektionen. Dabei sollte eine Diät eingehalten werden.

**11. Art und Dauer der Anwendung**

Folgamma® forte Ampulle à 1 ml werden intramuskulär injiziert.

**12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel**

Entfällt.

**13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind**

**13.1 Pharmakologische Eigenschaften**

Folsäure ist nicht als solche wirksam, sondern in der reduzierten Form als Tetrahydrofolsäure, und zwar als Carrier von C<sub>1</sub>-Gruppen. Damit besitzt Folsäure eine zentrale Bedeutung für den Intermediärstoffwechsel aller lebenden Zellen.

Das als Prodrug zugeführte Vitamin B 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 C<sub>1</sub>-Transfer von Serin die „aktivierten C<sub>1</sub>-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 B<sub>12</sub>, 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-B<sub>12</sub>-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-B<sub>12</sub>-Mangel erhöhte Fol-

säure-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 vermehrte Formiminoglutaminsäure (FIGLU) im Harn ausgeschieden wird.

**13.2 Toxikologische Eigenschaften**

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

**13.3 Pharmakokinetik und**

**13.4 Bioverfügbarkeit**

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 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 B<sub>12</sub> aus dem Gastrointestinaltrakt erfolgt über 2 Wege: B<sub>12</sub> wird im Dünndarm aktiv in der an Intrinsic-Faktor gebundenen Form resorbiert. Der Transport des B<sub>12</sub> 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 B<sub>12</sub> ist in Depots gespeichert, von dem die Leber das wichtigste ist. Der durch den täglichen Bedarf verbrauchte Vitamin-B<sub>12</sub>-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 B<sub>12</sub> pro Tag oder 0,051 % der Gesamtbestände des Körpers umgesetzt.

Vitamin B<sub>12</sub> 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 B<sub>12</sub>-Depots im Körper Auskunft. Wird einem gesunden Organismus jegliche B<sub>12</sub>-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.

Cobalamine vom Vitamin-B<sub>12</sub>-Typ kommen nur in tierischen Erzeugnissen und Stoffwechselprodukten von Mikroorganismen vor. Zu den besonders Vitamin-B<sub>12</sub>-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-B<sub>12</sub>-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 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 hirnorganisches Syndrom, Störungen der Pyrami-

denbahn 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-B<sub>12</sub>-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 B<sub>12</sub>.

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

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

Folgamma® forte Ampulle à 1 ml ist als Arzneimittel rechtmäßig im Verkehr. Wie für alle Arzneimittel im Nachzulassungsverfahren müssen auch für Folgamma® forte Ampulle à 1 ml 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.

**14. Sonstige Hinweise**

**Verwendung bei Schwangerschaft und Laktation:**

Keine Risiken bekannt.

Wegen der Instabilität von Vitamin B<sub>12</sub> kann durch Zumischung anderer Stoffe ein Wirkverlust des Vitamins auftreten. Deshalb dürfen bei der parenteralen Gabe Mischspritzen mit anderen Medikamenten grundsätzlich nicht verwendet werden.

**15. Dauer der Haltbarkeit**

Folgamma® forte Ampulle à 1 ml ist 3 Jahre haltbar.

**16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise**

Vor Licht und Hitze geschützt aufbewahren.

**17. Darreichungsformen und Packungsgrößen**

- 10 Amp. zu 1 ml
- 100 Amp. zu 1 ml (AP)
- 500 Amp. zu 1 ml (AP)
- 1000 Amp. zu 1 ml (AP)

**18. Stand der Information**

Juli 2002

**19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers**

Wörwag 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

Zentrale Anforderung an:

BPI Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 12 55  
88322 Aulendorf