

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS****Ferro-Folgamma®**

Wirkstoffe:

Eisen(II)sulfat, getrocknet (Ph.Eur.) 112 mg,
[entsprechend Eisen(II)sulfat, wasserfrei
100 mg (entspricht 37 mg Eisen)]

Folsäure 5 mg

Cyanocobalamin 10 µg

Weichkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Die Wirkstoffe sind:

1 Weichkapsel enthält:

Eisen(II)sulfat, getrocknet (Ph.Eur.) 112 mg
[entsprechend Eisen(II)sulfat, wasserfrei
100 mg (entspricht 37 mg Eisen)]

Folsäure 5 mg

Cyanocobalamin (Vitamin B₁₂) 10 µg

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weichkapseln

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Kombinierte Eisen-, Folsäure- und Vitamin B₁₂- Mangelzustände unterschiedlicher Genese.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Erwachsene: 3 mal täglich 1–2 Weichkapseln

Kinder ab 12 Jahre: 3 mal täglich 1 Weichkapsel

Ferro-Folgamma® Weichkapseln werden nach dem Essen mit etwas Flüssigkeit geschluckt.

4.3 Gegenanzeigen

Ferro-Folgamma® darf nicht angewendet werden bei Überempfindlichkeit gegenüber Cyanocobalamin (Vitamin B₁₂), Folsäure, Eisen(II)-sulfat, Soja, Erdnuss oder einem der sonstigen Bestandteile.

Ferro-Folgamma® sollte nicht angewendet werden bei Eisenkumulation (Hämochromatosen, chron. Hämolyse) und Eisenverwertungsstörungen (sideroachrestische Anämien, Bleianämien, Thalassämien). Eine absolute Gegenanzeige besteht bei Megaloblasten-Anämie infolge eines isolierten Vitamin B₁₂-Mangels (z. B. infolge Mangels an Intrinsic-Faktor), isolierter Folsäure-Mangel.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Um das Risiko einer möglichen Eisenüberdosierung zu vermeiden, ist besondere Vorsicht geboten, falls diätetische oder andere Eisensalz-Ergänzungen verwendet werden. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten **Ferro-Folgamma®** nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

- Eisensalze vermindern die Resorption von Tetracyclinen, Penicillamin, Levodopa und Methyldopa
- Eisensalze beeinflussen die Resorption von Chinolon-Antibiotika (z. B. Ciprofloxacin, Levofloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin)
- Eisensalze vermindern die Resorption von Thyroxin bei Patienten die eine Substitutionstherapie mit Thyroxin erhalten.
- Die Resorption von Eisen wird durch die gleichzeitige Anwendung von Cholestyramin, Antacida (Ca⁺⁺, Mg⁺⁺, Al⁺⁺⁺-Salze) sowie Calcium- und Magnesium-Ergänzungspräparaten herabgesetzt.
- Die gleichzeitige Einnahme von Eisensalzen mit nichtsteroidalen Antirheumatika kann die Reizwirkung des Eisens auf die Schleimhaut des Magen-Darm-Traktes verstärken.
- Eisenbindende Substanzen wie Phosphate, Phytate oder Oxalate sowie Milch, Kaffee und Tee hemmen die Eisenresorption.

Ferro-Folgamma® sollte nicht innerhalb der folgenden 2–3 Stunden nach Verabreichung einer der oben genannten Substanzen eingenommen werden.

- 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 und Zytostatika gegenseitig in ihrer Wirkung hemmen.
- Zusammen mit Fluorouracil verabreicht können hohe Dosen Folsäure zu schweren Durchfällen führen.
- Chloramphenicol kann das Ansprechen auf die Behandlung mit Folsäure verhindern und sollte deshalb nicht an Patienten mit schweren Folsäuremangelerscheinungen verabreicht werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**Schwangerschaft**

Aufgrund des Folsäuregehaltes in **Ferro-Folgamma®** von 5 mg pro Weichkapsel ist die Anwendung in der Schwangerschaft auf eine Weichkapsel pro Tag zu begrenzen.

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 Folsäuregehaltes in **Ferro-Folgamma®** von 5 mg pro Weichkapsel ist die Anwendung in der Stillzeit auf eine Weichkapsel pro Tag zu begrenzen.

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

Folsäure wird aktiv in die Muttermilch ausgeschieden. Unabhängig vom mütterlichen Bedarf erfolgt bevorzugt eine Anreicherung von Folsäure in der Muttermilch.

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

Keine Einschränkungen

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig: ≥ 10 %

Häufig: ≥ 1 % – < 10 %

Gelegentlich: ≥ 0,1 % – < 1 %

Selten: ≥ 0,01 % – < 0,1 %

Sehr selten: < 0,01 %, oder unbekannt

Eisen:

Eisenverbindungen besitzen eine lokale Reizwirkung und können deshalb zu gastrointestinalen Störungen sowie Obstipation führen.

In Einzelfällen treten allergische Reaktionen, z. B. als Erythem, Pruritus, Bronchospasmus oder anaphylaktischer Schock auf.

Hinweis: Eine Dunkelfärbung des Stuhls ist unbedenklich. Die Benzidinprobe wird positiv.

Folsäure:

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

Cyanocobalamin (Vitamin B₁₂):

Bei parenteraler Anwendung oder sehr selten wurde über Akne, ekzematöse oder urtikarielle Arzneimittelreaktionen sowie über anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen berichtet.

Sojalecithin

kann sehr selten allergische Reaktionen hervorrufen.

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, Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Überdosierungserscheinungen sind kaum möglich, außer bei Kindern sowie bei exzessiv hoher Dosierung, da die Eisenresorption physiologischen Steuermechanismen unterliegt.

a) Symptome der Intoxikation

Falls Überdosierungserscheinungen eintreten, insbesondere bei Kindern, können diese zu hämorrhagischer Gastroenteritis



und u.U. zu Schocktod führen. Nach etwa 2 bis 20 Stunden kommt es zu Vasomotorenkollaps und Acidoseatmung. Dann können eine trügerische Remission und Hepatose sowie u.U. Konvulsionen auftreten. Im schlimmsten Fall tritt Koma und Atemlähmung ein.

b) Therapie von Intoxikationen

Kreislaufhilfe durch sofortige intravasale (notfalls in die Vena femoralis oder Vena anonyma!) Auffüllung des Umlaufvolumens mit Plasma bzw. Ersatzmitteln.

Bei Gefäßblähung ist eine Förderung der Vasokonstriktion nur dann sinnvoll, wenn eine Vergrößerung der Gefäßkapazität vorliegt. Führt man Volumen zu, so ist die zusätzliche Gabe von vasopressorischen Substanzen genau abzuwägen und nur selten indiziert. Kontraindiziert sind vasokonstriktisch angreifende Kreislaufmittel bei Kreislaufzentralisation (kleine Blutdruckamplitude bei normalen oder erhöhten diastolischen Werten, manchmal fühlbaren, aber nicht pulsierenden Gefäßen, blasser Haut und kalten Extremitäten).

Gegenmittel

Zur Entfernung des Giftes ist eine Magenspülung mit 1–3%igem Natriumhydrogenkarbonat geeignet. Anschließend 5–10 g Desferal® instillieren (Kinder bis 5 g). Nur falls bei der Anamnese einer Eiseningestion Schock und Koma besteht oder Eisenblutspiegel 3 mg/l oder die Eisenbindungskapazität übersteigt: i.v. Infusion mit 1–2 g Desferal® in Lävulose (maximal 16 mg/kg/Std.). Wiederholung am nächsten Tag. Vitamin E in hohen Dosen, Röntgenkontrolle der Giftentfernung. Wiederholte Kontrolle des Serumeisenspiegels und der übrigen Serumwerte.

Besondere Möglichkeiten: DTPA = Ca-Diethylenetriaminpentaacetat (Ditripentat-Heyl®). Bei Anurie Hämodialyse.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Antianämika
ATC-Code: B03AE01

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Eisen von Hämoglobin oder anderen Hämoproteinen wird als intaktes Hämokül resorbiert. Alle anderen zugeführten Eisenverbindungen müssen erst in zweiwertige Ferroionen umgewandelt werden, die dann aus dem Darmlumen durch Vermittlung von Apoferritin-Ferritin in der Darmschleimhaut aufgenommen werden. Im Plasma wird das Eisen an Transferrin gebunden, das die Eisenionen an den Ort ihres Verbrauches transportiert. Von oral zugeführtem Eisen werden in der Regel 30–50 % resorbiert.

Die Funktion des Transferrins wird heute meistens durch die Beobachtung der Verschwinderate der Radioeisenaktivität aus dem Plasma untersucht. Die Normalwerte für die Eisenumsatzgeschwindigkeit liegen bei 25–40 mg/d. Rasches Verschwinden des markierten Eisens findet man bei Asiderosen und bei Zuständen gesteigerter Erythropoese, während bei darniederliegen-

der Erythropoese verzögertes Verschwinden des markierten Eisens nachzuweisen ist.

Die Resorption der Folsäure erfolgt vorwiegend im proximalen Dünndarm; sie wird nicht als Polyglutamat resorbiert wie sie in den meisten Nahrungsmitteln vorliegt, sondern es muss zuerst eine Abspaltung der Glutamatreste erfolgen. Im Organismus wird die Folsäure in das aktive Coenzym, die Tetrahydrofolsäure, umgewandelt. Diese fungiert als Akzeptor und Überträger von Einkohlenstoff-Einheiten und spielt so bei der Nukleinsäuresynthese und dem Aufbau neuer Zellen eine wichtige Rolle.

Der „body-pool“ wurde unter normaler Ernährung mit 600 µg Folsäure pro Tag mit 6–10 mg ermittelt. Bei reduzierter Zufuhr erfolgt die Depletierung im Verlauf von 3–4 Monaten.

Das während des Verdauungsvorganges im Magen aus der Nahrung freigesetzte Vitamin B₁₂ wird an den Intrinsic Factor (IF) gebunden. Dieses Glykoprotein wird durch die Parietalzellen des Magens gebildet. Der Vitamin B₁₂-IF-Komplex ist gegenüber proteolytischen Enzymen resistent und gelangt in das distale Ileum, wo ihn spezifische Rezeptoren binden und so die Resorption des Vitamins gewährleisten. Vitamin B₁₂ wird durch die Mukosa zur kapillären Zirkulation transferiert, wo es an das Transportprotein Transkobalamin gebunden wird. Dieser Komplex wird durch die Leber, das Knochenmark und andere proliferierende Zellen rasch aufgenommen.

Die Absorption wird bei Patienten mit fehlendem Intrinsic-Factor, bei Patienten mit Malabsorption oder mit Erkrankungen bzw. Veränderungen des Darmes, nach Gastrektomie oder bei Vorliegen von Autoimmunantikörperbildung gestört. Aus der Nahrung werden im Normalfall nur 1,5–3,5 µg Vitamin B₁₂ absorbiert.

Vitamin B₁₂ wird über die Galle ausgeschieden und unterliegt einem enterohepatischen Kreislauf. Vitamin B₁₂ geht in die Plazenta über.

Der größte Teil des Eisens (ca. 3 g) ist im Hämoglobin gebunden. Das im Myoglobin enthaltene Eisen beträgt etwa 0,5–0,6 g. Das an Transferrin gebundene Eisen beträgt nur wenige mg. Ferritin und Hämosiderin sind die zwei Formen des Depot- bzw. Speichereisens, die etwa 1 g im Organismus speichern.

Die Eisenkonzentration im Serum beträgt bei erwachsenen Männern 120 µg/100 ml; sie liegt bei Frauen 20–30 µg/100 ml niedriger. Die Halbwertszeit von Eisen im Plasma beträgt 60–120 Minuten.

Die Folsäurekonzentration im Serum beträgt bei Gesunden zwischen 6 und 21 ng/ml, im Vollblut zwischen 16 und 80 ng/ml und in den Erythrozyten zwischen 6 und 20 ng/mg gepackter Zellen. Bei Mangel ist die Konzentration in den Erythrozyten und im Plasma vermindert. Parallel dazu steigt die Ausscheidung von Formiminoglutaminsäure (FIGLU) im Harn nach Belastung mit Histidin an.

Die Plasmakonzentrationen von Vitamin B₁₂ liegen normalerweise bei 200–900 pg/ml,

bei Mangel < 200 pg/ml. Das zirkulierende Vitamin B₁₂ entspricht nur 0,1 % der Gesamtvitaminmenge.

Der tägliche Bedarf an Vitamin B₁₂ beträgt ca. 1 µg. Das nicht im Organismus zirkulierende Vitamin B₁₂ wird zur Hauptsache in der Leber gespeichert. Bei einem „body-pool“ von 3–5 mg macht der Gehalt der Leber 50–90 % aus.

Die Resorption von Vitamin B₁₂ wird durch Colchicin, Ethanol und Neomycin gehemmt (hier ist eine parenterale Applikation angezeigt). Auch orale Antidiabetika vom Biguanid-Typ und p-Aminosalicylsäure sowie Chloramphenicol und Vitamin C interferieren mit der Vitamin B₁₂ Resorption. Die biologische Halbwertszeit von Cyanocobalamin im Plasma beträgt 123 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es gibt keine Hinweise einer potentiellen Mutagenität von Eisen bei Säugetierzellen *in vivo*. Es liegen keine Langzeitstudien für Eisen zum tumorerezeugenden Potential vor. Es liegen keine, dem heutigen Standard entsprechend durchgeführte tierexperimentelle Studien mit **Ferro-Folgamma®** bezüglich möglicher Wirkungen von Eisensalzen auf die Fertilität, embryofetale und postnatale Entwicklung vor.

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

5.4 Weitere Angaben

Folsäure-, Vitamin B₁₂- und Eisenmangel kann durch Blutverlust (Magen-, Darm-, Blasenblutungen, Hämorrhoiden, Menstruation, Geburten), in der Schwangerschaft und Stillzeit (Mutter und Kind), jahrelange Fehl- und Mangelernährung, chronischen Alkoholabusus, Resorptionsstörungen, Dauerhämodialyse und als Folge einer Therapie mit Antikonvulsiva und oralen Kontrazeptiva entstehen.

Ein Folsäure-, Vitamin B₁₂- und Eisenmangel kann sich äußern in Blutarmut, Polyneuropathie, Megaloblasten-Anämie, neurologischen und psychischen Störungen, Schleimhautveränderungen, funikulärer Spinalerkrankung, Müdigkeit, Blässe, Kribbeln in Händen und Füßen und verminderter körperlicher Belastbarkeit.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sonstige Bestandteile

Ascorbinsäure, Sojalecithin, Sorbitol, Glycerol 85 %, Ethylvanillin, Farbstoff E 172, Hartfett, Rüböl, Gelatine

6.2 Inkompatibilitäten

Organische Säuren, Calciumsalze, Phosphate, Phytide beeinträchtigen die Eisenresorption durch Bildung unlöslicher Komplexe. Ebenso können Pankreasferment-Präparate die Eisenresorption vermindern.

Der Hemmeffekt auf die Nukleinsäuresynthese von Folsäure-Antagonisten wie z. B. Aminopterin, 6-Mercaptopurin, Methotrexat



wird bei der Chemotherapie von Leukämie und Tumoren ausgenutzt; ebenfalls hemmend wirken Antiinfektiva wie Trimethoprim. Unerwünscht ist dagegen der hemmende Einfluss von Antikonvulsiva wie Diphenylhydantoin, da bei der Therapie ausgeprägte Mangelerscheinungen auftreten. Während der Schwangerschaft und unter der Einnahme von Ovulationshemmern wurden verminderte Folsäurekonzentrationen im Serum bzw. Vollblut beobachtet.

Durch Folsäuremangel bzw. Folsäureantagonisten wird infolge der gestörten DNA-Synthese auch die intestinale Thiaminresorption deutlich beeinträchtigt.

Vitamin B₁₂ ist inkompatibel mit oxydierenden und reduzierenden Substanzen und mit Schwermetallsalzen. In Lösungen, die Thiamin enthalten, wird Vitamin B₁₂ wie auch andere Faktoren des B-Komplexes durch Abbauprodukte des Thiamins schnell zerstört (niedrige Konzentrationen von Eisenionen können davor schützen). Auch Riboflavin, insbesondere unter gleichzeitiger Lichteinwirkung, übt einen destruktiven Effekt aus; Nikotinamid beschleunigt die Photolyse, während Antioxydantien hemmend wirken.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Das Arzneimittel ist 2 Jahre haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Das Arzneimittel sorgfältig und für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Vor direkter Sonneneinstrahlung geschützt und nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackungen zu 20 Weichkapseln, 50 Weichkapseln, 100 Weichkapseln, 500 Weichkapseln (AP) und 2500 Weichkapseln (AP)

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
 Calwer Strasse 7
 71034 Böblingen
 Tel.: 07031/6204-0
 Fax: 07031/6204-31
 E-mail: info@woerwagpharma.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

6246994.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

21.03.2005

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt