

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Folsyra Orifarm 1 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 1 mg folsyra.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Gulaktiga till orange runda konvexa tabletter, diameter 7 mm, märkta med "1" på ena sidan och skårade på den andra sidan.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Folatbrist eller tillstånd med ökat folatbehov.

Makrocytär, megaloblastisk anemi med folsyrabrist.

Försämrat upptag av folat från tarmen vid malabsorption.

Vid långtidsbehandling med läkemedel som hämmar folatupptaget eller folatmetabolismen exempelvis methotrexat.

Tillstånd där ett ökat folatbehov föreligger såsom vid hemolytiska anemier, behandling med vitamin B₁₂, graviditet och amning eller genetisk polymorfism i det folatberoende enzymet metyilentetrahydrofolatreduktas (MTHFR).

Profylaktiskt inför och under graviditet särskilt vid förhöjd risk för neuralrörsdefekter.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vid för lågt intag av folat via födan, försämrat folatupptag från tarmen eller ökat folatbehov: 1 tablett dagligen.

För remissionsbehandling vid konstaterad folatbrist med eller utan makrocytär anemi: 2 tabletter 2-3 gånger dagligen i två veckor eller tills blodbildningen är återställd.

Underhållsbehandling: 1 tablett dagligen, eventuellt högre dos vid kvarstående folatbrist.

Profylaktiskt mot neuralrörsdefekt inför och under graviditet: 1 tablett dagligen minst 4 veckor före konception och minst 12 veckor därefter.

Profylaktiskt inför graviditet med förhöjd risk för neuralrörsdefekt: 2 tabletter 2 gånger dagligen minst 4 veckor före konception och minst 12 veckor därefter.

Underhållsbehandling under graviditet (efter vecka 12) och amning: ½ tablett dagligen.

Pediatrisk population

Vid folatbrist hos barn 10-18 år ges en 1 tablett per dag.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Folsyrabehandling kan maskera en samtidig vitamin B₁₂-brist, eller utvecklingen av sådan, med risk för allvarliga neurologiska skador. Detta kan upptäckas genom analys av metylmalonsyra i plasma.

Vid kobalaminmalabsorption, kobalaminbristvärde eller metylmalonsyrastegring måste B₁₂ ges i adekvat dos.

Då folat kan stimulera celldelning tillråds försiktighet vid behandling av patienter med folatberoende tumörsjukdom. Folsyratillskott kan öka tillväxt av redan etablerad malignitet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedel som kan orsaka folatbrist

Metotrexat, sulfasalazin och trimetoprim kan minska folatnivåerna genom hämning av dihydrofolatreduktas (vilket hindrar bildning av folats aktiva metaboliter).

Karbamazepin, fenytoin och fenobarbital kan ge minskade folatnivåer genom hämning av folsyras absorption och/eller metabolism.

När kolestyramin ges tillsammans med folsyra kan absorptionen av folsyra reduceras eller försenas. Vid samadministrering bör därför folsyra ges en timme före eller 4-6 timmar efter kolestyramin.

Absorptionen av folsyra kan minskas av sulfasalazin.

Samtidig användning av folsyra och kloramfenikol hos personer med folatbrist kan resultera i hämning av det hematopoetiska svaret för folsyra. Mekanismen och betydelsen av denna interaktion är okänd.

Folatomsättningen eller folatfunktionen kan påverkas av ett antal läkemedel. Mekanism och klinisk relevans är i många fall oklara.

Folsyras påverkan på andra läkemedel

Folsyra har setts reducera plasmanivåer av antiepileptika, i synnerhet fenytoin och fenobarbital, och patienter bör därmed monitoreras noggrant och det antiepileptiska läkemedlet bör vid behov dosjusteras.

Övriga interaktioner

Vissa antibiotika kan störa mikrobiologiska tester vilket kan leda till falskt låga folsyrakoncentrationer i serum och erytrocyter.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Inga kända risker vid användning under graviditet.

Amning

Passerar över i modersmjölk men risk för påverkan på barnet synes osannolik med terapeutiska doser.

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga data på fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Folsyra Orifarm har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna presenteras nedan inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad (vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgänglig data).

Organsystem	Biverkningar
Immunsystemet Ingen känd frekvens	Anafylaktisk reaktion.
Hud och subkutan vävnad Ingen känd frekvens	Pruritus, erytem, urtikaria.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Den akuta toxiciteten är låg. Överdosering ger i allmänhet inga symtom och symtomatisk behandling av överdosering torde endast krävas i undantagsfall.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Folsyra och derivat, ATC-kod B03BB01

Verkningsmekanism

Folat tas upp i cellerna och har en essentiell roll i den så kallade 1-kolsmetabolismen, till exempel vid syntesen av puriner och pyrimidiner samt vid remetylering av homocystein. Homocystein är en svavelaminosyra som normalt bildas när metionin metaboliseras. Homocystein metaboliseras via två vägar, remetylering och transsulfurering. Vid remetyleringen återbildas metionin i en reaktion som katalyseras av metioninsyntas. N5-metyltetrahydrofolat fungerar som metyldonatör i denna reaktion och N5, N10-metylentetrahydrofolatreduktas fungerar som katalysator vid remetyleringen. Vitamin B₁₂ är också en essentiell co-faktor för enzymet metioninsyntas. Av detta följer att bestämning av homocystein vidgar och förbättrar möjligheterna till diagnostik vid utredning av vitamin B₁₂- och folatbrist.

Farmakodynamisk effekt

Analys av folat i plasma kan därför, särskilt under pågående supplementering, behöva kompletteras med analys av homocystein i plasma, som är en känslig markör för folatbrist. Homocystein i plasma är förhöjt vid folatbrist och sjunker i regel till normal nivå vid adekvat folatbehandling.

Klinisk effekt och säkerhet

Enzymet metylentetrahydrofolatreduktas (MTHFR) kan på grund av genetiska mutationer ha reducerad funktion vilket leder till rubbad homocystein-folsyrametabolism, som dock kan normaliseras med folsyrabehandling. Mutationerna är vanligare i familjer där neuralrörsmisbildningar uppträtt.

Studier har visat att folsyra i kombination med vitamin B₁₂ normaliserar förhöjda homocysteinvärden. Höga homocysteinvärden har visats vara en riskmarkör för bl a hjärt-kärlsjukdomar.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Folater i kosten förekommer i största mängd som reducerade polyglutamater vars absorption kräver en aktiv transport över mukosacellerna. Folsyra däremot absorberas snabbt och effektivt vid peroral tillförsel. Folaterna i kosten hydrolyseras i den proximala tarmens borstbräm av det zinkhaltiga enzymet dihydrofolatreduktas till monoglutamat (monofolat), vilket tas upp i mucosacellerna i en specifik process. Enzymet dihydrofolatreduktas reducerar dihydrofolat till tetrahydrofolat och metylering sker också i mucosacellerna. Levern tar emot 5-metyltetrahydrofolat från portablodet för lagring, vidare distribution eller utsöndring via gallan och återupptag i det enterohepatiska kretsloppet.

Distribution

Efter absorption transporteras metyltetrahydrofolat snabbt ut till vävnaderna. Upptaget i cellerna sker via en receptor-medierad endocytos där metyltetrahydrofolat agerar som en metyl donator för bildandet av metylkobolamin och förvaras sedan inom cellen som polyglutamater.

Metabolism

I levern reduceras och metyleras folat, dihydrofolat samt tetrahydrofolat aktivt till metyltetrafolat som transporteras till gallan, utsöndras för att sedan reabsorberas via tarmarna (så kallat enterohepatiskt kretslopp).

Eliminering

Folsyra utsöndras via urin och avföring. Folater bryts också ned via katabolism.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inga prekliniska data av relevans för säkerhetsbedömningen utöver vad som redan beaktats i produktresumén.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Hydroxipropylcellulosa (E 463)
Kroskarmellosnatrium
Cellulosa, mikrokristallin (E 460)
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Stearinsyra

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister (PVC/PVDC-Al): 90 och 100 tabletter.

Burk (HDPE) med lock (PE): 100 och 1000 tabletter (endast för dosdispensering).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orifarm Generics A/S
Energivej 15
DK-5260 Odense S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

55275

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2017-08-03/2022-08-03

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021-12-02