

1. LEGEMIDLETS NAVN

Folsyre Orifarm 1 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Én tablett inneholder 1 mg folsyre.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Gulaktige til oransje, runde, konvekse tabletter som er 7 mm i diameter, merket med "1" på den ene siden og med delestrek på den andre siden.

Tabletten kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Folatmangel.

Reduksjon av bivirkninger ved behandling med lavdose metotreksat (folsyreantagonist) av revmatoid artritt og psoriasis.

Profylaktisk bruk før og under graviditet (t.o.m. første trimester) ved forhøyet risiko for nevralrørsdefekter hos foster. Det må tas hensyn til offisielle retningslinjer for bruk av folsyre.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Folatmangel: 3 mg – 6 mg daglig.

Reduksjon av bivirkninger ved behandling med lavdose metotreksat (folsyreantagonist) av revmatoid artritt og psoriasis: Dosering i henhold til råd fra revmatolog/dermatolog.

Profylaktisk bruk før og under graviditet (t.o.m. første trimester) ved forhøyet risiko for nevralrørsdefekter hos foster: 4 mg daglig med oppstart før unnfangelse og videreført gjennom første trimester.

Pediatrisk populasjon

Barn 1–18 år: 0,5-1,0 mg/dag

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Utvis forsiktighet ved anemi av ukjent årsak, ettersom folsyre kan maskere en underliggende mangel av vitamin B₁₂, som pernisiøs anemi.

Folatmangel gir opphav til megaloblastisk makrocytisk anemi av samme type som forårsakes av mangel på vitamin B₁₂. Ved langvarig behandling med folsyre kan samtidig utvikling av vitamin B₁₂-mangel maskeres. I slike tilfeller kan det, på tross av hematologisk remisjon, utvikles nevrologiske defekter på grunn av B₁₂-mangel, en tilstand som oppdages ved å fastslå metylmalonsyre i plasma.

Ettersom folat kan stimulere celledelingen, bør det utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med folatavhengig tumorsykdom. Folsyretilskudd kan øke veksten av allerede eksisterende ondartede svulster.

Plasmodium-parasitter kan bruke eksogent tilført folat i sin DNA-syntese. Folsyretilskudd kan derfor redusere virkningen av folsyreantagonister som benyttes til forebygging og behandling av malaria (se punkt 4.5).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Folsyreantagonister, som metotreksat, sulfasalazin, sulfonamider og trimetoprim, hemmer omdanningen av folsyre til tetrahydrofolsyre og øker derfor risikoen for folsyremangel.

Ved administrasjon av folat kan serumnivåene av antiepileptika legemidler (f.eks. fenytoin, fenobarbital) reduseres, og derfor bør pasientene overvåkes nøye av lege og dosen av det antiepileptiske legemidlet justeres etter behov.

Samtidig administrasjon med kolestyramin kan forstyrre absorpsjonen av folsyre. Pasienter på langvarig behandling med kolestyramin, bør ta folsyre 1 time før eller 4 til 6 timer etter at de har tatt kolestyramin.

Fluorouraciltoksisitet kan forekomme hos pasienter som tar folsyre, og denne kombinasjonen bør unngås.

Antibiotika kan forstyrre den mikrobiologiske analysen av konsentrasjoner av folsyre i serum og erythrocytter, og kan forårsake feilaktig lave resultater.

Høye doser folsyre (daglige doser på 5 mg eller høyere) har vist seg å motvirke effekten til sulfadoksin-pyrimetamin. Tilskudd av folat kan også påvirke effekten av andre anti-folat antimalaria-legemidler (se punkt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ikke rapportert om skadelig innvirkning på foster, mor eller graviditet hos mennesker etter inntak av folsyre. Studier antyder at folsyre beskytter fosteret mot nevralrørsdefekter. Folsyre kan brukes under graviditet.

Amming

Folsyre utskilles i morsmelk.

Det er ikke observert bivirkninger hos spedbarn som ammes av mødre som tar folsyre. Folsyre kan brukes under amming.

Fertilitet

Det finnes ingen tilgjengelige data om fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Folsyre Orifarm har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger som er rapportert for folsyre er listet nedenfor etter organklassesystem og frekvens.

Frekvensene defineres som:

Svært vanlige ($\leq 1/10$)

Vanlige ($\leq 1/100$ til $< 1/10$)

Mindre vanlige ($\leq 1/1000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\leq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)

Svært sjeldne ($\leq 1/10\ 000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Forstyrrelser i immunsystemet Ikke kjent	Overfølsomhet overfor folsyre, anafylaktisk reaksjon.
Gastrointestinale sykdommer Mindre vanlige	Gastrointestinale forstyrrelser som kvalme, oppblåsthet og flatulens.
Hud- og underhudssykdommer Sjeldne	Pruritus, urtikaria, erythem

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk:

www.legemiddelverket.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Toksisitet: Lav akutt toksisitet.

Symptomer: Vanligvis ingen/milde symptomer.

Behandling: Symptomatisk behandling vil bare unntaksvis være nødvendig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: B 03 BB 01 –Folsyre og derivater

Folat absorberes i cellene og spiller en viktig rolle i den såkalte énkarbonmetabolismen, f.eks. i syntesen av puriner og pyrimidiner og i remetyleringen av homocystein. Homocystein er en svovelaminosyre som vanligvis blir produsert under metabolismen av metionin. Homocystein har to veier for metabolisme, remetylering og transsulfurering. Under remetylering blir metionin rekonstruert i en reaksjon som katalyseres via metioninsyntese. N5-metyltetrahydrofolat fungerer som en metyldonor i denne reaksjonen, og N5, N10-metylentetrahydrofolatreduktase fungerer som katalysator ved remetylering. Vitamin B₁₂ er også en viktig faktor i enzymmetioninsyntasen. Bestemmelsen av homocystein vil derfor øke og forbedre mulighetene for diagnostisering ved undersøkelse av vitamin B₁₂- og folsyremangel.

Bestemmelsen av folat i plasma kan derfor, særlig når det gis tilskudd, måtte suppleres med bestemmelsen av homocystein i plasma, som er en sensitiv markør for folatmangel. Homocystein i plasma forhøyes ved folatmangel, og reduseres vanligvis til et normalt nivå ved hensiktsmessig behandling med folat.

Funksjonen av enzymet metylenetetrahydrofolatreduktase (MTHFR) kan bli redusert på grunn av genetiske mutasjoner. Dette fører til forstyrrelser i metabolismen av homocystein-folsyre, som igjen kan normaliseres ved hjelp av folsyrebehandling. Mutasjoner er mer vanlig i familier som har en historikk med nevralrørsdefekter.

Studier har vist at kombinasjonsbehandling med folsyre og vitamin B₁₂ normaliserer forhøyede homocysteinverdier. Høye nivåer av homocystein har vist seg å være en risikomarkør for f.eks. kardiovaskulær sykdom.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Folat fra matvarer finnes for det meste som reduserte polyglutamater som krever en aktiv transport over slimhinneceller for å bli absorbert. Folsyre, på den annen side, absorberes raskt og effektivt etter oral administrasjon. Folat fra matvarer hydrolyseres i den proksimale intestinale børstesømmembranen av det sinkholdige enzymet dihydrofolatreduktase til monoglutamat (monofolat), som absorberes av slimhinneceller i en spesifikk prosess. Enzymet dihydrofolatreduktase reduserer dihydrofolat til tetrahydrofolat, og det foregår også metylering i slimhinnecellene. Leveren mottar 5-metyltetrahydrofolat fra blodet i portvenen for oppbevaring, ytterligere distribusjon eller utskillelse via gallen og reopptak i det enterohepatiske kretsløpet.

Distribusjon

Etter absorpsjon blir metyltetrahydrofolat raskt transportert til vev. Opptaket i cellene skjer via reseptormediert endocytose, hvor metyltetrahydrofolat fungerer som en metyldonor for å danne metylkobolamin og deretter lagres i cellen som polyglutamater.

Biotransformasjon

I leveren blir folat, dihydrofolat og tetrahydrofolat redusert og aktivt metylert til metyltetrafolat som transporteres til gallen, skilles ut og deretter reabsorberes via tarmene (såkalt enterohepatisk sirkulasjon).

Eliminasjon

Folsyre utskilles via urinen og feces. Folater brytes også ned ved hjelp av katabolisme.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det finnes ingen prekliniske data som er relevante for sikkerhetsvurderingen, bortsett fra de som allerede er nevnt i preparatomtalen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Hydroksypropylcellulose (E463)
Krysskarmellosenatrium
Mikrokrystallinsk cellulose (E460)
Kolloidal vannfri silika
Stearinsyre

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

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

Beholder (HDPE) med lokk (PE): 100 og 1000 tabletter (kun til dosedispensering).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orifarm Generics A/S
Energivej 15
DK-5260 Odense S
Danmark
info@orifarm.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

17-11804

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15.02.2019

10. OPPDATERINGSDATO:

28.03.2019